

A neoadjuváns kezelés szerepe a lokálisan előrehaladott stádiumú nyelőcsőrákok sebészi kezelésében

PhD értekezés

Dr. Papp András
PTE KK Sebészeti Klinika

Programvezető: Prof. Dr. Horváth Örs Péter
Program: B-1/2008 Sebészet és határterületei
Témavezető: Prof. Dr. Horváth Örs Péter

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Pécs
2009.

I. Általános áttekintés

A nyelőcsőrák egy 2003-ban megjelent és a gasztrointesztinális daganatok epidemiológiájával foglalkozó cikk szerint Európában a malignus gasztrointesztinális daganatok 5,9%-át teszi ki, a férfi/női arány 3:1, a betegség életkor szerinti megoszlás alapján 60-80 éves kor között a leggyakoribb. Ugyanezen cikk adatai szerint Magyarországon évente 829 új esetet regisztrálnak és emellett 709-en halnak meg nyelőcsőrákban. Szemben az USA és Nyugat Európa adataival Magyarországon a nyelőcsőrákok döntő többsége a rosszabb prognózisú laphámrák közé tartozik. A kuratív kezelést a sebészi reszekció jelentené, de a betegek későn, már lokálisan előrehaladott állapotban kerülnek orvoshoz és ilyenkor a sebészi beavatkozás lehetőségei behatároltak melyet a lokalizációból származó nehézségek csak tovább rontanak. A felső szakaszra lokalizálódó daganatok esetén ugyanis a korrekt lymphadenectomy elvégzése (mely az R0 reszekció alapvető feltétele) technikailag lényegesen nehezebb és több szövődménnyel jár, mint az alsó szakaszon (v. azygos szintje alatt) és valószínű ez a magyarázata annak a korábbi megállapításnak, hogy nyelőcsőrákok prognózisa lokalizáció alapján felfelé haladva romlik. Az is nyilvánvaló napjainkra, hogy a sebészi technika fejlődése önmagában nem képes ezt a rossz prognózist érdemben javítani.

Mindezen adatok és tények birtokában a dolgozatban ismertetett vizsgálatok során a hazánkban leggyakoribb, ugyanakkor hisztológiájából, elhelyezkedéséből és előrehaladott stádiumából fakadóan legrosszabb kilátásokkal rendelkező nyelőcső rákos csoport (felső-középső harmadi, lokálisan előrehaladott laphámrák) kezelésének problémáira kerestük a választ.

II. Neoadjuváns kezelés szerepe az előrehaladott nyelőcső laphámrák kezelésében

II.1 Bevezetés

A szegényes eredmények miatt világszerte erőteljes kutatások folynak a prognózis javítására a sebészi kezelés, a sugárkezelés és a kemoterápia különböző kombinációjával. A kemoterápia és sugárterápia kombinálása már a kezdetektől jobb eredményeket hozott, mint az a külön-külön kezelések alapján várható lett volna. A két kezelési mód együttes alkalmazása esetén ugyanis ezek synergista módon erősítik egymás hatását, mely különösen értékes a sebészi kezelést megelőzően, azaz neoadjuváns módon alkalmazva. Ennek a műtétet megelőző terápiának általánosságban az az előnye a postoperatív (adjuváns) kezelésekkal szemben, hogy ép vér- és nyirokkeringésű szövetekre hatva effektívebben fejt ki hatását, ezzel csökkentve a mikrometasztázisok számát és a daganat méretét. Mindezek hatására a műtét közbeni tumorszóródás esélye csökken, a reszekabilitás és az R0 reszekciók aránya nő és ezek összegződéseként javul a túlélés. Az onkológiai kezelés változásának részletezése nélkül azt mondhatjuk, hogy napjainkban az általánosságban használt kezelési protokollban 35-45 Gy besugárzási dózis mellett a szimultán alkalmazott platina bázisú és 5-Fluorouracillal kombinált kemoterápia szerepel

II.2. Beteganyag és módszer:

Klinikánkon 1992 júniusa és 2005 szeptembere között 382 esetben végeztünk nyelőcsőreszekciót nyelőcsőrák miatt (a kardia-táji daganatok közül csak a Siewert I-es típusú tumorokat soroltuk ide). Figyelembe véve a hazai sajátságokat (laphámrák szöveti dominanciája), a sebészi kezelés eredményeit befolyásoló lokalizációs problémákat (a nyelőcsőrákok prognózisa felfelé haladva romlik) valamint a biztató irodalmi adatokat 1997 novemberétől - Magyarországon először - neoadjuváns kemo-radioterápiát vezettünk be középső és felső harmadi lokálisan előrehaladott nyelőcső laphámrák esetében. (T3-4,N0-1,M0-1A) Az adatokat folyamatosan rögzítettük és a kiértékelés retroektív vizsgálat keretében történt.

A vizsgált időszakban kezelésre kerültek a nyelőcső trachea-oszlás környéki és e feletti szakaszán elhelyezkedő előrehaladott stádiumú, szövettanilag igazolt, távoli metasztázissal nem rendelkező, 75 év alatti laphámrákos betegek, függetlenül a nyirokcsomó áttét

meglététől (T3-4, N0-1, M0-1/a). Kizáró tényező volt, ha a beteg általános állapota műtéti beavatkozást nem tett lehetővé. (Karnofsky score<60%) 1997 novembere és 2005 szeptembere között 102 beteg került be a vizsgálatba. A kivizsgálási protokoll során kontrasztanyagot nyelésvizsgálat, mellkas-röntgenvizsgálat, biopsziával kiegészített nyelőcsőtükrözés, endoszkópos ultrahang vizsgálat, hasi és nyaki UH, mellkasi és hasi CT/MR vizsgálat, és légút-tükrözés történt. A betegek átlagéletkora 55,55 év volt, nemek szerinti megoszlás férfi túlsúlyt mutatott: 90 Ffi és 12 nő. A kivizsgálás után a betegek konkomittáló kemo-radioterápiában (CRT) részesültek, a besugárzás 3D CT alapú konformális technikával készült. (I. Táblázat)

I. Táblázat: Kezelési protokoll

- 1.nap: sugárkezelés + Cisplatin (75 mg/m²) infúzióban
- 1.-5. nap: sugárkezelés + 5 FU 1000mg/m² és Ca-folate 20 mg/m² infúzióban
- 8. naptól: sugárkezelés
- A besugárzás 180 cGy frakciókkal történt hetente 5 nap napi egy alkalommal (3960 cGy összdózisban)

A kezelést követően 4 héttel az ismételt vizsgálatok eredményének tükrében döntöttünk a műtétről, vagy további kezelésről. A túlélési vizsgálat során történelmi kontrollcsoportként a 1992-1997 novembere között hasonló stádiumú (T3-T4) nyelőcső laphámrák miatt Klinikánkon reszekcióra került 65 beteg szerepelt, akiknek mind a nemek szerinti megoszlása (59 férfi és 6 nő), mind átlagéletkora (56,15 év) hasonló volt. A klinikai adatok a II. táblázatban láthatók.

II. Táblázat: Klinikai adatok

Történelmi kontroll csoport 1992 jún.- 1997 nov. 65 beteg (T3-T4)

- T3: 39; T4:26
- Reszekció: 65 R0 reszekció: 49/65 (75%)
- 6 nő / 59 ffi
- Átlagéletkor: 56,15 év (36-72)

CRT+Sebészet 1997 november- 2005. 09.30. 102 beteg (T3-T4)

- T3: 45; T4:57
- Reszekció: 71 R0 reszekció: 59/71 (83,1%)
- 12 nő / 90 ffi
- Átlagéletkor: 55.55 év (41-73)

A kezelés hatására bekövetkező változásoknál az értékelés a következőképpen történt:

Komplett remisszió (pCR) a daganat szignifikáns megkisebbedése (normál nyelésRtg, negatív endoszkópia és CT), valamint a patológiai feldolgozás során nem volt viabilis daganatsejt a műtéti preparátumban;

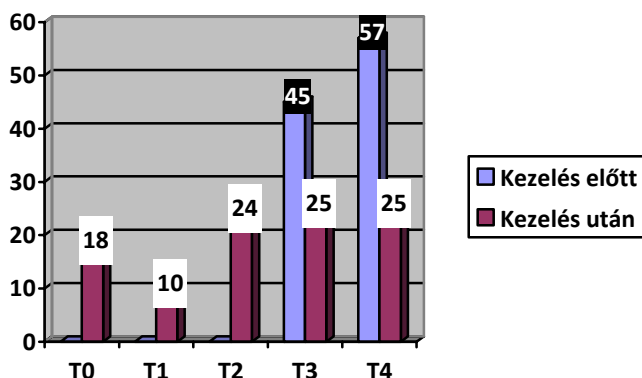
Részleges remisszió: A daganat mérete a kezelés hatására képpalkotó vizsgálatokkal több, mint 50%-kal csökkent, de a patológiai vizsgálat daganatot igazolt;

Stabil betegség: a daganat mérete a képpalkotó vizsgálatokkal 50%-nál kisebb mértékben csökkent;

Progresszió: a daganat mérete a képpalkotó vizsgálatokkal értékelhető módon nőtt, fistula alakult ki, illetve távoli áttét jelent meg.

II.3 Eredmények:

A CRT következtében a megismételt vizsgálatok (re- staging) során észlelt T-stádium változásokat mutatja az **1. ábra**, melyen egyértelműen látható a kezelést követően a daganat méretének nagyfokú csökkenése.



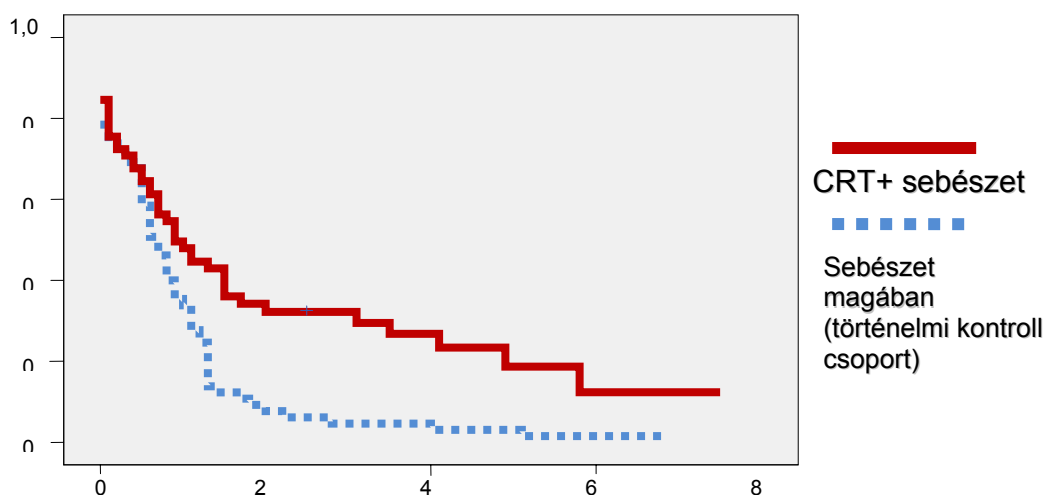
1. Ábra: T stádium változások

A kezelést követően a 102 betegből 82 esetben végeztünk műtétet. Ennek során azonban 11 esetben csak exploráció történt, vagyis a reszekciós ráta 71/82 (86,6%). A reszekciók során 59 esetben R0 reszekció történt (83%) A műtéti reszekátum hisztopatológiai vizsgálata 17 betegnél (24%) komplett remissziót (ypT0,ypN0) igazolt. A postoperatív időszakban 12 beteget veszítettünk el (16,9%), a műtét körüli morbiditásunk 55%-os volt (39/71). Utóbbiak közül anasztomózis elégtelenség 11 (15,5%), pulmonális szövődmény 20 betegnél (28,2%) fordult elő. **(III. Táblázat)**

III. Táblázat: Eredmények

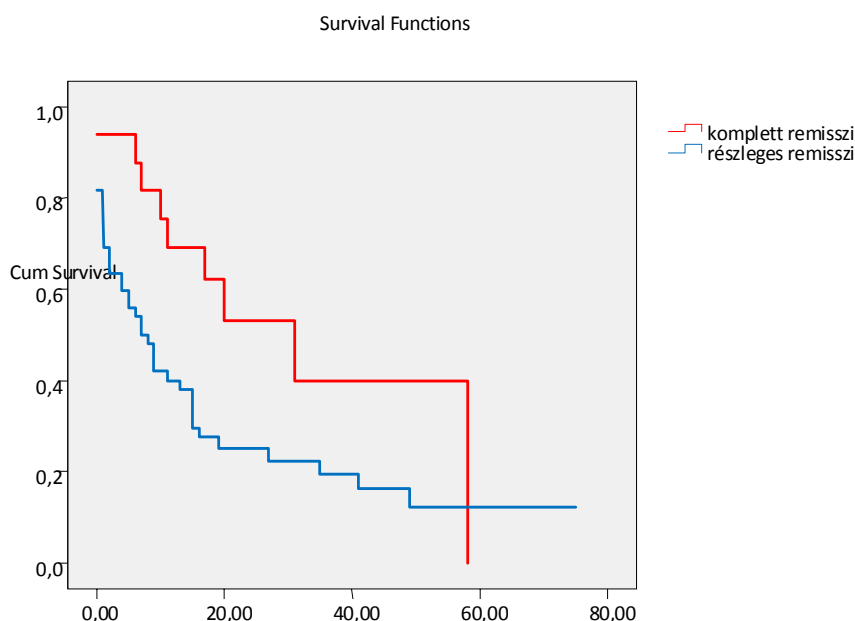
KEZELÉSRE ADOTT VÁLASZ		
Komplett remisszió:	17/102	(16,7%)
Részleges remisszió:	54/102	(52,9%)
Stabil betegség:	16/102	(15,7%)
Progresszió:	15/102	(14,7%)
KEZELÉSI EREDMÉNYEK		
Sebészet:	82/102	(80,4%)
Exploráció:	11/82	(13,4%)
Reszekció:	71/82	(86,5%)
R0 reszekció:	59/71	(83,1%)
KOMPLIKÁCIÓK		
Perioperatív mortalitás	12/71	(16,9%)
Perioperatív morbiditás	39/71	(55%)
Anasztomózis elégtelenség	11/71	(15,5%)
Pulmonalis komplikációk	20/71	(28,2%)
Egyéb	8/71	(11,3%)
Kórházi tartózkodás (nap)	17.54	(9-54)

A túlélési vizsgálatok során először a korábbi időszak (1997 novembere előtti) hasonló stádiumú és lokalizációjú csoportját használtuk történelmi kontrollnak, és azt láttuk, hogy a neoadjuváns kezelést követően reszekcióra került betegek túlélési eredménye szignifikánsan jobb. (22,7 hónap vs. 9,3 hónap, p:0,001) **(2. Ábra)**



2. Ábra: Túlélési eredmények összehasonlítása történelmi kontroll csoport felhasználásával

Ha a komplett remissziót elért esetek átlagos túlélését hasonlítjuk össze a többi reszekcióra került esettel a különbség az irodalmi adatokhoz hasonlóan szembetűnő, és statisztikailag szignifikáns. (32 hónap vs. 18 hónap; $p < 0,028$). (3. Ábra)



3. Ábra: Túlélési eredmények a remisszió függvényében

II.4 Megbeszélés

Magyarországon elsőként bevezettük a neoadjuváns kemo-radioterápiát előrehaladott nyelöcső laphámrák kezelésére. Az új, kombinált kezelés eredményeként korábban irreszekábilis daganatoknál vált lehetővé sebészi reszekció elvégzése. Az irodalmi adatokkal összhangban vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a preoperatív módon alkalmazott kemo-radioterápia javítja a túlélést előrehaladott nyelöcső laphámrák esetén. Bebizonyítottuk, hogy a komplett patológiai remisszió elérése szignifikánsan javítja a hosszútávú túlélést, azaz az irodalmi adatokhoz hasonlóan a túlélés tekintetében független prognosztikai faktornak tekintendő. Mindezek alapján az a véleményünk, hogy ennek a csoportnak a legfontosabb az onkológiai kezelés sebészi reszekcióval történő kiegészítése, hiszen a komplett remisszió ténye objektívan csak szövettani vizsgálattal igazolható és e betegek így részesülhetnek a legmagasabb szintű tumor kontrollban. Mivel a világ nagy részén az

adenocarcinómák aránya meghaladja a laphámrákokét, az eredményeink értékét külön növeli, hogy az irodalomban ritka az általunk ismertetett anyaghoz hasonló homogén, csak előrehaladott planocelluláris rákokkal foglalkozó tanulmány. Saját eredményeink ezek alapján azonban mindenben megfelelnek az irodalmi átlagnak. (IV. Táblázat)

IV. Táblázat: Eredmények összehasonlítása

Szerzők	Operált betegek száma	Reszekabillítás (%)	R0 (%)	Perioperatív mortalitás (%)	pCR (%)	2-éves túlélés (%)	Median túlélés (hónap)
Bidoli P és mtsai (n:34) Proc Am Soc Clin Oncol 1990;9:110	25	100	84	20	24	38	12
Fink és mtsai (n:55) Ann Oncol 1994;5:517	47	100	83	0	15	40	
El Nakadl és mtsai (n:61) World J Surg. 2002; 26(1) 72-78	38	97	78	19	30	32	21
Brücher BLDL és mtsai (n:311) Cancer 2006; 106(10) 2119-27	311	100	79.4	6.1	25	55.4	27
Jelen sorozat (n:102)	82	86.5	83	16.9	24	32	12

III. A nyaki lokalizációjú daganatok kezelésének sajátosságai

III.1 Bevezetés

A nyelőcső sebészettel foglalkozók előtt jól ismert az az általános nézet, hogy a betegség prognózisa rosszabb a felső harmadi lokalizációjú daganatok esetén, és ez különösen igaz a nyelőcső-bemeneti tumorokra. Ennek egyik oka a már korábban is említett anatómiai tény, hogy e szakaszra lokalizált betegség esetén a hosszú távú túlélés szempontjából alapvetően fontos korrekt lymphadenectomia elvégzése sokszor technikailag nagyon nehéz, másrészt a környező szervek infiltrációja (trachea, aorta) a műtét extrém kiterjesztését teszi szükségessé, melyek jelentősen növelik a műtét körüli halálozást. Ezen kívül a jelenleg általános onkológiai elvek alapján, miszerint a reszekció síkjának a daganattól minimum 2 cm-re proximálisan kell lennie, a nyaki szakaszon már kevésbé előrehaladott stádiumú betegség esetén is magas mortalitással (20-30%) járó kiterjesztett műtétek válnak szükségessé (laryngo-pharyngo-oesophagectomia), melyek gyógyulás esetén is jelentősen rontják a beteg életminőségét /62-65/. (permanens tracheostoma viselése, rossz nyelési funkció, stb.)

III.2 Beteganyag és módszer

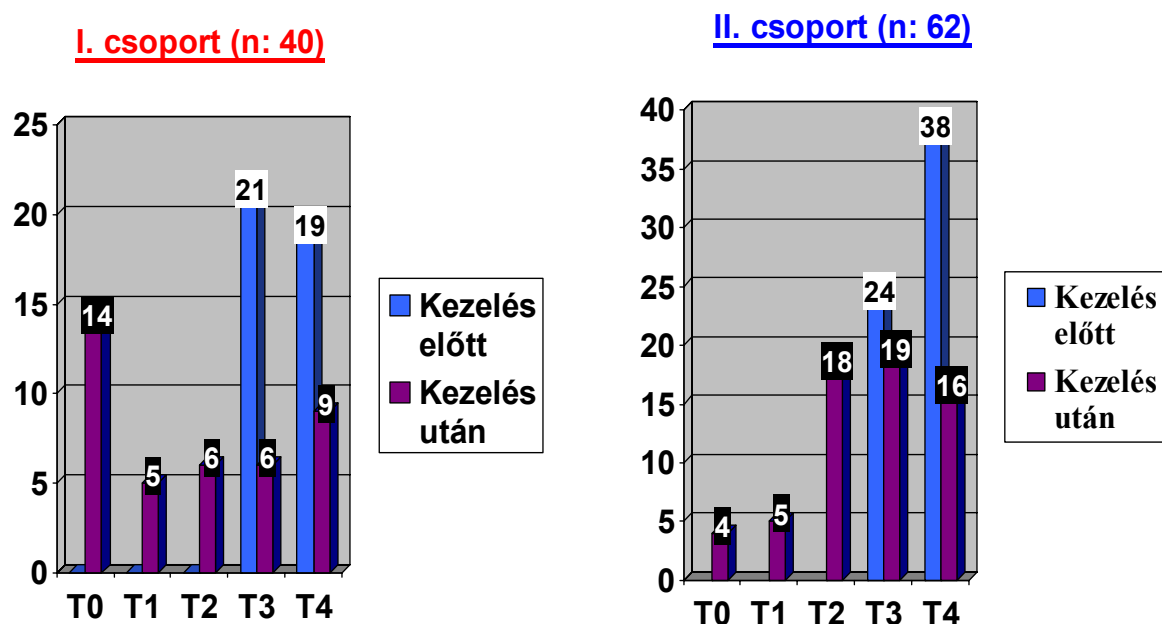
1997 novembere és 2005 szeptembere között neoadjuváns kezeléssel átesett 102 beteg került be a vizsgálatba. A lokalizáció szerepének tisztázására a vizsgálatba bevont betegeket két csoportra osztva értékeltük, attól függően, hogy a daganat a nyelőcső felső harmadában (azaz a nyelőcső aortaív feletti szakaszán: I. csoport), vagy a középső harmadában (a trachea oszlás környékén: II. csoport) helyezkedett el. A kezelések és a betegek beválasztása az előző fejezetben leírtaknak megfelelően történt. Az egyes csoportok klinikai adatai az V. táblázatban láthatóak.

V. Táblázat: Klinikai adatok

KLINIKAI ADATOK	
I. csoport N:40 (Felső harmad)	II. csoport N:62 (Középső harmad)
5 nő / 35 ffi	7 nő / 55 ffi
Átlagéletkor: 54 év (41-70)	Átlagéletkor: 57.11 év (41-73)
T3:21; T4:19	T3:24 ; T4:38

III.3 Eredmények

A kezelési hatására létrejövő tumor-méret csökkenést (T stádium) látható az 4. ábrán.



4. Ábra: Tstádium változások csoportok szerint bontva

A reszekciók aránya hasonló a két csoportban (28/40; 70% illetve 43/62; 69%). A műtéti reszekátum hisztopatológiai vizsgálata az I. csoportban 14 betegnél (14/28, 50%), a II. csoportban 3 betegnél (3/43, 7%) komplett remissziót (ypT0,ypN0) igazolt, a különbség a két csoport között szignifikáns. ($p < 0,001$). Ennek külön jelentőségét az mutatja, hogy az eltérő pCR arány mellett a kezelésre reagáló daganatok aránya hasonló a két csoportban (70% vs. 69%), vagyis a felső harmadi tumorok sokkal jobban reagáltak a kezelésre. Az észlelt regressziók hatására a nyelőcső-bemeneti daganatoknál összesen 24 esetben szervkímélő műtétet tudtunk végezni, így ezen esetekben elkerülve a magas mortalitással járó pharyngo-laryngo-oesophagectomiát. A műtétek során a reszekciót 18 esetben transzhiatálisan végeztük Orringer szerint, egy esetben történt McKeown szerinti 3 lépcsős nyelőcsőreszekció jobb oldali thoracotomiából, 9 esetben pharyngo-laryngectomiát végeztünk nyaki feltárásból vékonybél szegmentum transzplantációjával. Pótlásra 18 esetben a gyomrot, 1 esetben a bal colon felet, 9 esetben pedig szabad jejunum szegmentumot használtunk. A műtétek során összesen 15 esetben gégemegtartó műtétet végeztünk részleges garat-reszekcióval kiegészített oesophagectomiával. A postoperatív időszakban a felső harmadi csoportban 4/28 beteget veszítettünk el (14%), a műtét körüli morbiditásunk 43%-os volt (12/28). A középső harmadi lokalizációjú betegeknél a perioperatív mortalitás 18%-os (8/43), a perioperatív morbiditás 62%-os (27/43) volt, de a két csoport közötti különbség egyik paraméter esetében sem szignifikáns.

Szervkímélő műtétek

1, A gégemegtartó oesophagectomia parciális pharyngectomiával

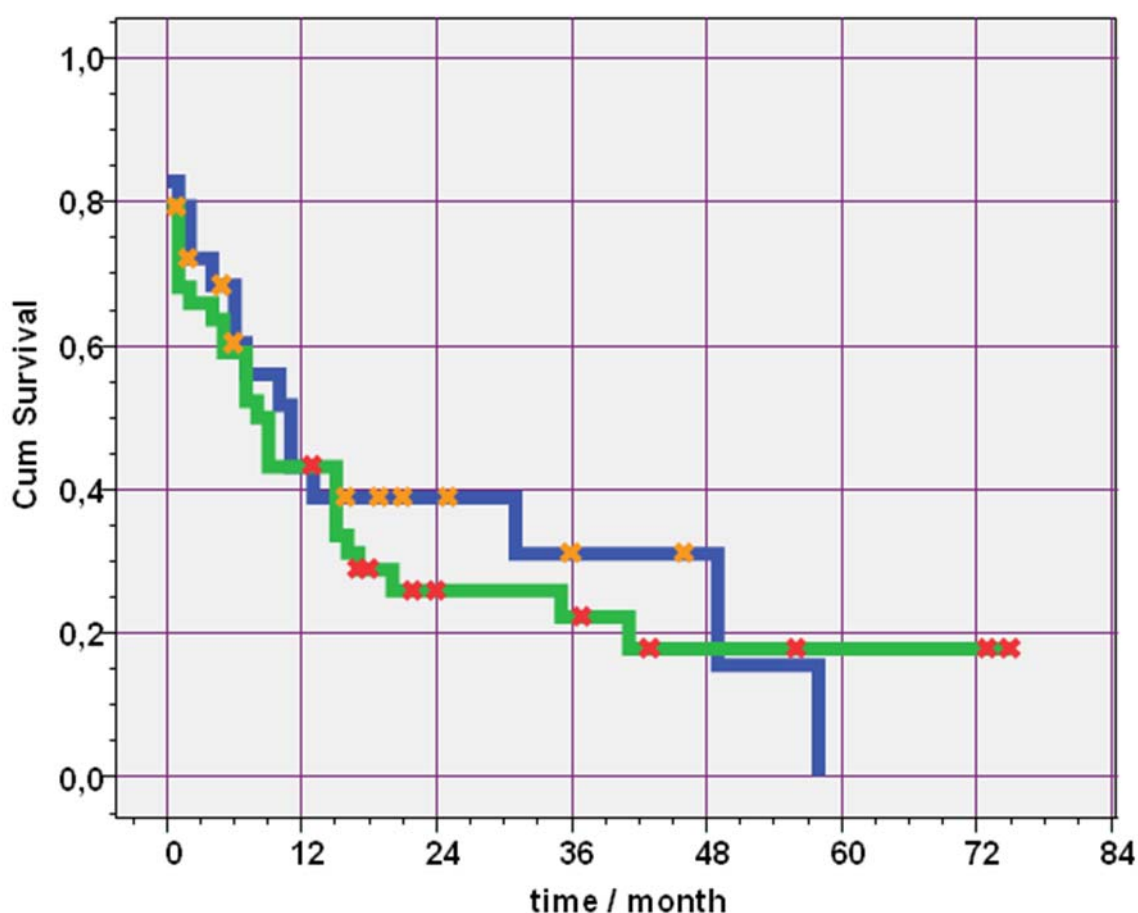
Ennek az új műtéti eljárásnak az a lényege, hogy amennyiben a nyelőcső bemenet szintjében elhelyezkedő lokálisan előrehaladott daganat a kezelés hatására a garat felől a nyelőcső felé húzódik össze, a korábbi standard laryngo-pharyngo-oesophagectomia helyett szervkímélő, gégemegtartó műtétet végzünk.

2, Laryngo-pharyngectomia szabad jejunum-szegment transzplantációval

Amennyiben a nyelőcső bemeneti daganat a kezelés hatására a hypopharynx területére húzott vissza, akkor részleges nyaki nyelőcső reszekcióval kiegészített laryngo-pharyngectomia volt a műtéti eljárás. Utóbbi esetben a tápcsatorna folytonosságát mikrosebészeti technika alkalmazása mellett szabad jejunum transzplantációval állítottuk helyre.

Statisztikai vizsgálatok:

A túlélési vizsgálatok során a 2 éves túlélés: 41%, 4 éves túlélés 33% lett. A komplett reszekció természetesen ebben a csoportban is szignifikáns túlélésbeli javulást eredményezett. ($p=0.024$) Azonban amikor a magasabb pCR-val rendelkező felső harmadi csoportot hasonlítottuk össze a szintén neoadjuváns kezelés után reszekción átesett középső harmadi csoporttal, a korábban irodalomban leírt túlélésbeli különbség megszűnt. $p=0,67$ (5. Ábra)



5. Ábra: A különböző lokalizációjú daganatok túlélési eredményei

III.4 Megbeszélés

A nyelőcsőrákok kezelésében mindig külön gondot jelentettek a felső szakaszra lokalizálódó daganatok. Ezen lokalizációban a daganat már korábbi stádiumban is irreszekálható, vagy csak kiterjesztett, magas mortalitású és morbiditású műtétekkel távolítható el. Éppen ezért valószínűleg ez a betegcsoport az, amelyik a legtöbbet profitálhat a műtétet megelőző CRT-ből és az ennek a sebészi reszekabilitást pozitívan befolyásoló hatásából. Vizsgálatunk során igazoltuk, hogy a felső harmadi nyelőcsőtumorok jobban reagálnak a neoadjuváns

kemo-radioterápiára, mint a mélyebben elhelyezkedő daganatok. Ezt támasztja alá, hogy ezeknél a tumoroknál az irodalmi adatokat lényegesen meghaladó arányú komplett remissziót észleltünk. A nagyfokú tumorméret csökkenés hatására az onkológiai eredményeket nem rontó, szervkímélő és életminőséget javító műtéteket vezettünk be. Mindezek hatására a lokalizációból fakadó túlélésbeli hátrány kiegyenlítődt.

IV. Prediktív faktorok vizsgálata

IV.1 Bevezetés

Mint azt láttuk, a preoperatív alkalmazott kemo-radioterápia és a sebészi reszekció kombinációja javítja a túlélést előrehaladott nyelőcső laphámrák esetében. A neoadjuváns kezelés azonban több, megválaszolandó kérdést is felvet, melyek közül napjaink egyik legintenzívebben kutatott kérdése, hogy megjósolható-e a kezelésre adott válasz. Ugyanis az egyértelmű, hogy egyébként reszekábilis esetekben a kezelésre nem reagáló betegek túlélési esélye rosszabb, mint ha csak sebészi kezelésben részesültek volna. Éppen ezért fontos olyan prediktív faktorok kutatása, melyek alapján a terápiára adott válasz megjósolható, mivel így a nem reagáló esetekben a felesleges, drága és mellékhatásoktól sem mentes onkológiai kezelés elkerülhető és a sebészi kezelés idővesztés nélkül elvégezhető. Az irodalomban ezzel kapcsolatban nagyon sok közlemény található, de ez is jelzi, hogy még nem sikerült általános érvényű, egyszerű és a mindennapi klinikai gyakorlatban is használható faktort azonosítani. A fenti ismeretek alapján egy prospektív vizsgálatot terveztünk, melynek célja az volt, hogy egyes molekuláris-biológiai markerek klinikai prediktív értékét elemezzük a kezelésre adott válasz tekintetében. Kiindulásul szolgált az az ismeret, hogy az onkológiai kezelés cytotoxikus hatása köztudottan különböző sejthalál utakon történik (nekrozis, apoptózis). Ezért olyan fehérjéket vizsgáltunk, melyek karakterisztikusan jellemzőek a két fő sejthalál útra. Előzetes Etikai Bizottsági engedély birtokában neoadjuváns kezelés megkezdése előtt nyelőcső tumorból származó biopsziákból vizsgálatuk anti-apoptotikus (Hsp 90, Hsp 16.2, Bcl-2), pro-apoptotikus (Bax), valamint nekrozis-indukáló (SOUL) fehérjék expresszióját, hogy megbecsüljük ennek prediktív értékét a kezelésre adott válasz tekintetében. Ezen felül célkitűzésként szerepelt a különböző elhelyezkedésű daganatok eltérő válaszkészségének vizsgálata, azaz, hogy van e különbség a tumor elhelyezkedése alapján a kezelés hatására fellépő cytotoxikus válaszokban.

IV. B Beteganyag és módszer

2005-2006-ban összesen 20 nyelőcső tumoros beteget vettünk be a vizsgálatba, akiknél az elvégzett diagnosztikus vizsgálatok neoadjuváns kezelés szükségességét igazolták. Minden betegnek cT3-4, N0-1, M0-1A stádiumú, lokálisan előrehaladott, a nyelőcső felső vagy középső szakaszán elhelyezkedő laphámrákja volt. Minden beteg részletes felvilágosítást követően írásban beleegyezett adatainak a vizsgálatba történő felhasználásába.

A kivizsgálás minden esetben a rutinszerűen használt vizsgálatokat tartalmazta: Nyelés Rtg, nyelőcső-tükrözés biopsziával, nyelőcső endoszkópos-ultrahang vizsgálata, has és mellkasi CT, légcső-tükrözés. A kötelező szövettani mintavételen felül minden betegnél plusz szövettani mintavétel történt a tumorból, valamint az egészséges nyelőcsőszakaszból. Western-blot segítségével vizsgálatuk a 20 beteg tumoros nyelőcsővéből és ugyanezen 20 beteg ép, tumormentes nyelőcsővéből származó mintáját. A Hsp90, Hsp 16.2, SOUL fehérje, valamint a Bax és Bcl-2 fehérjék expresszióját elemeztük a klinikai válasz függvényében, a tumormentes szövettani mintákat használva kontrollként. A pro-apoptotikus Bax és az anti-apoptotikus Bcl-2 fehérjéknél az egyes fehérjék expressziója helyett a gyakorlatban széles körben használt arányt használtuk (Bax/Bcl-2). A betegeknél ezt követően preoperatív kemo-radioterápia történt a korábban már leírt módon (~40 Gy besugárzás 1,8 Gy frakciókban és konkomitáló platina és 5-FU bázisú kemoterápia). A kezelés során fellépő mellékhatásokat rögzítettük. Négy héttel a kezelést követően az ismételt vizsgálatok során határoztuk meg a klinikai reszponz mértékét RECIST kritériumok alapján. Hat-kilenc héttel az onkológiai kezelést követően a kezelésre reagáló betegeknél műtetet végeztünk és a reszekátum szövettani vizsgálata alapján meghatároztuk a patológiai reszponzot.

IV.3 **Eredmények** **Klinikai eredmények**

Összesen 20 lokálisan előrehaladott nyelőcső tumoros beteg részesült neoadjuváns célú kemo-radioterápiában. (VI. Táblázat)

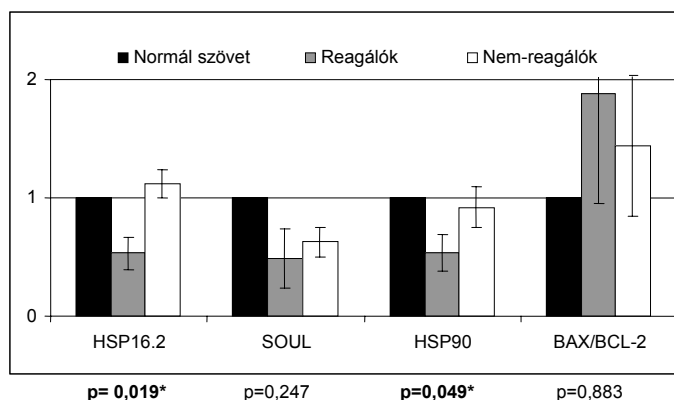
VI. Táblázat: Klinikai adatok

Kor (év)	60 (41-69)
Daganat fogaktól mért távolsága (cm)	25 (17-31)
Férfi/Nő arány	16/4
T3/T4	11/9
N0/N1	6/14
Reszekció	13/20
R0 reszekció	9

A klinikai válasz 65% -os volt. E szerint 1 betegnél találtunk klinikailag komplett remissziót (5%), 12 betegnél a klinikai válasz részleges volt (60%). Öt esetben stabil (25%), 1 esetben pedig progresszív betegséget észleltünk (5%) és egy beteget veszítettünk el a kezelés során. (5%) Az onkológiai terápia során Grade 3-as, vagy 4-es gasztrointesztinális, hematológiai és pulmonális mellékhatásokat észleltünk, egy beteget veszítettünk el a kezeléssel összefüggő súlyos szeptikus állapot következtében. A teljes, vagy részleges remisszióban részesült betegeknél sebészi reszekciót végeztünk. A reszekátum szövettani feldolgozása során a következő eredmények születtek: pCR: 2 eset (10%), részleges remisszió: 11 esetben (55%). A 13 sebészi reszekció során 9 esetben R0 reszekció történt, perioperatív halálozásunk nem volt.

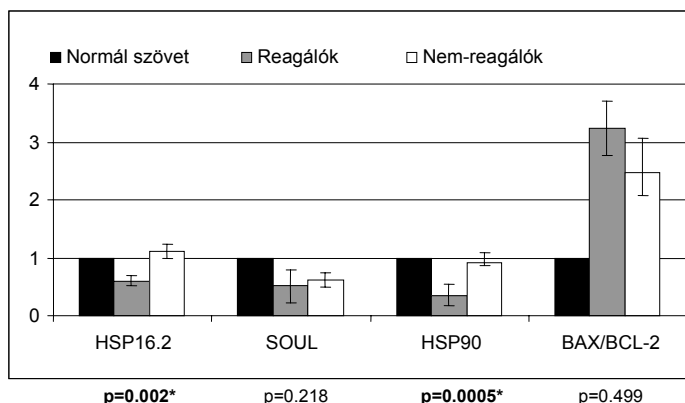
A lehetséges prediktív markerek vizsgálata Western-blottal

A klinikailag nem reagáló tumor minták kb. kétszer magasabb Hsp 90 és Hsp 16.2 expressziót mutattak a klinikailag jól reagáló csoporthoz viszonyítva, mely különbség mindkét fehérje tekintetében szignifikánsnak bizonyult ($p=0.049$ and $p=0.019$). A jó klinikai választ mutató csoporthoz képest a nem reagáló betegekből származó mintákban a SOUL fehérje expressziója szintén magasabb volt és alacsonyabb Bax/Bcl-2 arányt láttunk, azonban ezek a különbségek statisztikailag nem bizonyultak szignifikánsnak ($p=0.247$ and $p=0.883$). (6. Ábra)



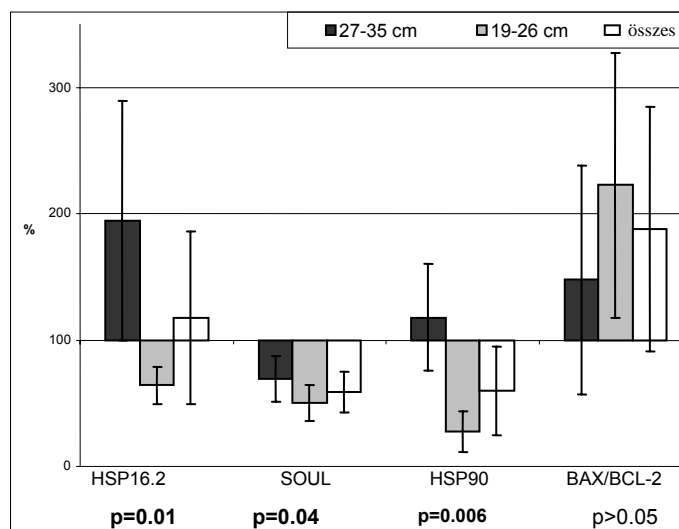
6. Ábra Fehérje koncentrációk a klinikai válasz függvényében

A patológiai vizsgálat eredményei jól korreláltak a klinikai eredményekkel. (7. Ábra)



7. Ábra: Fehérje koncentrációk a patológiai válasz függvényében

Ezt követően a tumor lokalizációja alapján vizsgáltuk a mintákat és érdekes eredményt kaptunk. A felső harmadi tumorokból származó mintákban a dajka fehérjék (Hsp90 és Hsp16.2) expressziója szignifikánsan alacsonyabb, mint a mélyebben elhelyezkedő tumorokból származó biopsziákban. (Hsp90 felső harmad vs. középső harmad $p=0.006$ és Hsp16.2 felső vs. középső $p=0.012$). A SOUL fehérje szintén szignifikánsan alacsonyabb mértékben expresszáldott a felső harmadi nyelőcső tumorokban ($p=0.047$). Noha a Bax/Bcl-2 arány alacsonyabb a lentebbi daganatoknál, a különbség ez esetben nem volt szignifikáns. ($p>0.05$). (8. Ábra)



8. Ábra: Fehérje koncentrációk a lokalizáció alapján csoportosítva

IV. 4 Megbeszélés

Nyelőcső- laphámrákok esetén ugyan jelenleg még nincs olyan prediktív marker a kezelések kimenetelének megjóslására, mely mindenki számára hozzáférhető és a klinikai gyakorlatban könnyen használható lenne, de ezzel kapcsolatban erőteljes kutatások folynak világszerte. (score rendszerek használata, metabolikus reszponz vizsgálata PET-tel, gén expressziós vizsgálatok)

A neoadjuváns kezelés eredményessége különböző aktivációjú stressz mechanizmusokhoz köthető, mely eltérő jelátviteli utakon eredményezik a tumoros sejt halálát. Vizsgálatunk eredményei ígéretesek arra nézve, hogy endoszkópos biopsziákkal vett tumormintákból a szignál-fehérjék expressziójának meghatározásával a radio-kemoterápiára adott választ meg tudjuk jósolni. (magas Hsp szint esetén a kezelés valószínűleg hatástalan) Ennek az a jelentősége, hogy egy ilyen jól használható prediktív faktor nagymértékben segíti az

individualizált, betegre szabott terápia kialakítását és a kezelésre nem reagáló esetekben az onkológiai kezelés helyett a sebészi reszekció késlekedés nélkül elvégezhetővé válik.

Ezen felül eredményeink egy lehetséges magyarázattal szolgálnak a felső harmadi daganatok magasabb pCR arányára és felvetik ezen tumorok külön entitásként történő kezelésének szükségességét. Azonban ennek bizonyítása, valamint a fehérjéknek a kezelés hatékonyságát előrejelző biomarkerként történő használhatósága az alacsony esetszám miatt még további vizsgálatokat igényel.

V. Új megállapítások összefoglalása

1. Magyarországon elsőként vezettük be a neoadjuváns radio-kemoterápiát előrehaladott nyelőcső- laphámrák kezelésére.
2. Retroektív vizsgálat során igazoltuk, hogy a neoadjuváns kezelés javítja a túlélést és a multimodális kezelésben részesültek között a pCR elérése szignifikánsan jobb túlélést biztosít.
3. A kezelési eredmények alapján igazolódott, hogy a felső harmadi daganatok érzékenyebben reagálnak a preoperatív radio-kemoterápiára. Ennek következtében neoadjuváns kezelés alkalmazásával a lokalizációból származó túlélésbeli hátrány megszűnik.
4. A nyaki elhelyezkedésű tumorok esetében az észlelt remisszió hatására új, szervkímélő műtéteket vezettünk be, melyek javították az életminőséget és nem rontották a hosszútávú eredményeket a korábbi standard műtétekhez képest.
5. Prospektív vizsgálat során biokémiai módszerekkel olyan fehérjék vizsgálatát végeztük melyek a kezelés során létrejövő cytotoxikus hatások jelátviteli útjait reprezentálják. Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a kezelésre adott válasz tekintetében ezek a fehérjék a későbbiekben prediktív markerként szerepelhetnek.
6. A fehérje vizsgálatok alapján lehetséges magyarázatot találtunk a nyaki lokalizációjú tumoroknál észlelt szignifikánsan magasabb pCR értékekre. Vizsgálataink felvetik annak lehetőségét, hogy tumorbiológiájuk alapján a nyaki nyelőcső daganatok eltérnek a mélyebb lokalizációjú nyelőcső karcinómáktól.

VI. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni mindenki segítségét, aki munkám során és ennek a dolgozatnak az elkészítésében segítségemre volt.

Elsőként Horváth Örs Péter Professzor Úrnak, aki megszerettette velem a gasztroenterológiai sebészetet, ezen belül is a nyelőcső sebészetét. Köszönöm a műtétek elsajátításában nyújtott segítségét és türelmét. Köszönet a fáradhatatlan és mindvégig töretlen biztatásért a kutatások és publikációk megvalósítására és azt az atyai és mindenre kiterjedő támogatást, melyet mindvégig kaptam Tőle.

Köszönöm a Sebészeti Klinika minden dolgozójának, akik a műtétek, vizsgálatok és a beteganyag feldolgozásában segítségemre voltak. Külön szeretném megköszönni dr. Cseke Lászlónak, hogy a kezdetektől fogva tudásával és barátságával önzetlenül mellettem állt és támogatott. Dr. Varga Gábornak, Dr. Vereczkei Andrásnak és Dr. Kalmár Katalinnak hogy tudásukkal és barátságukkal mindvégig segítettek eddigi munkám során és biztattak, amikor elbizonytalanodtam. Köszönöm Csorbicsné Szabó Hortenziának, hogy az endoszkópiák során bármikor segítségemre volt. Köszönöm Csapó Veronikának a dolgozat formai kivitelezésében nyújtott segítségét és egész eddigi munkám során a nekem nyújtott támogatását. Külön köszönet Potó László Tanár Úrnak, aki a statisztika terén nyújtott pótolhatatlan segítséget.

A társszakmák közül köszönöm az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet minden munkatársának a munkáját, melyet ezen rendkívül nehéz beteganyag kezelése során nyújtottak, külön kiemelve Dr. Márton Sándor segítőkész támogatását és barátságát. Szintén köszönet illeti az Onkoterápiás Intézet dolgozóit, akik nélkül ez a munka nem születhetett volna meg. Külön köszönöm dr. Bellyei Szabolcs, Dr. Farkas Róbert, Dr. Szigeti András és Dr. Pozsgay Éva munkáját, akik az onkológiai kezelések kivitelezése mellett önzetlen barátsággal segítettek a biokémiai vizsgálatok és az egész munkám során.

És végül, de nem utolsónak szívből és hálásan köszönöm Édesanyámnak, Édesapámnak, feleségemnek Dórinak és fiaimnak, Bencének és Máténak azt, hogy bíztak bennem és mindent megtettek, hogy ez a dolgozat elkészüljön. Köszönöm a megértésüket a sokszor tőlük elvett idő miatt, köszönöm az irányomban mutatott szeretetüket és türelmüket melyek nélkül ez a dolgozat soha nem készült volna el.

VII. Közlemények és előadások jegyzéke

A PhD témaköréhez kapcsolódó előadások jegyzéke

Magyar

1. **A. Papp**, L. Cseke, G. Horváth: Complete pathological remission after neoadjuvant therapy in T4N1 squamous cell oesophageal cancer, Fiatal Sebészek Angol Nyelvű Fóruma, Szeged, 1998
2. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Kalmár K, Horváth G, Horváth ÖP: Az előrehaladott nyelőcsőrák neoadjuváns kezelése A Magyar Kemoterápiai Társaság XIV. Konferenciája, Hajduszoboszló, 1999
3. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Kalmár K, *Horváth G, Horváth ÖP Az előrehaladott nyelőcsőrák neoadjuváns kezelése Fiatal Onkológusok Fóruma, Pécs, 2001
4. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Horváth G, Horváth ÖP Felső és középső harmadi nyelőcsőrákok neoadjuváns kezelési eredményeinek összehasonlító vizsgálata MST Kongresszus, Budapest, 2002
5. **Papp A.**, Cseke L., Horváth G., Horváth Ö.P. Felső és középső harmadi nyelőcsőrákok neoadjuváns kezelési eredményeinek összehasonlító vizsgálata MGT 45. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2003
6. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Kalmár K, Horváth G, Márton S, Horváth ÖP Előrehaladott nyelőcsőrákok neoadjuváns kezelésével szerzett tapasztalataink – a felső harmadi daganatok jobban reagálnak? MGT 46. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2004
7. **Papp A.**, Cseke L., Varga G., Kalmár K., Márton S., Horváth G., Pótó L. , Horváth Ö.P. Rosszindulatú nyelőcsődaganatok miatt végzett reszekciók klinikánk anyagában MST Kongresszus, Pécs, 2004
8. **Papp A**, Cseke L, Ésik O, Horváth ÖP A neoadjuváns chemo-radiotherapia javítja a túlélést előrehaladott nyelőcső laphámrák esetén MST Kísérletes Sebészeti Szekció XX. Jubileumi Kongresszusa, Hajduszoboszló, 2005
9. **Papp A.**, Cseke L., Varga G., Kalmár K., Vereczkei A, Márton S., Horváth G., Pótó L., Horváth Ö.P. Rosszindulatú nyelőcsődaganatok miatt végzett reszekciók klinikánk anyagában MGT 47. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2005
10. **Papp A.**, Cseke L., Horváth G., Varga G., Márton S., Pótó L., Ésik O., Horváth Ö.P. A preoperatív kemo-radioterápia hatása az előrehaladott felső és középső harmadi nyelőcső laphámrákok kezelésében MST Kongresszus, Budapest, 2006
11. **Papp A.** Neoadjuváns kezelés a nyelőcsőrákok kezelésében A sebész szempontjai MOTESZ Konszenzus Konferencia, Budapest, 2006

12. **Papp A** Komplettsz patológiai remisszió neoadjuváns kemo-radioterápiát követően hypopharynxot is involváló nyelvcső laphámrák esetében FIGAMU, Kecskemét, 2007
13. **Papp A**, Cseke L, Farkas R, Pavlovics G, Varga G, Márton S, Pótó L, Ésik O, Horváth ÖP A neoadjuváns kemo-radioterápia előnyei a nyaki lokalizációjú előrehaladott nyelvcső laphámrákok sebészeti kezelésében MST Kísérletes Sebészeti Szekció Kongresszusa, Pécs, 2007
14. **Papp A**, Cseke L, Farkas R, Bellyei Sz, Varga G, Szigeti A, Boronkai Á, Mislai Zs, Dérczy K, Pozsgai É, Mangel L , Horváth ÖP A kemoradioterápia hatékonysága és tumor asszociált fehérjék közötti összefüggés vizsgálata előrehaladott nyelvcső-laphámrákos betegeknél MST Kongresszus, Debrecen, 2008

Nemzetközi

1. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, G. Horváth, Ö.P. Horváth: Combined chemoradiotherapy versus chemotherapy alone in the treatment of patients with advanced oesophageal carcinoma – our initial experiences 8th World Congress of ISDE, Sao Paolo 2001, Brasil
2. **A. Papp** Complete pathological remission after neoadjuvant therapy in T4 squamous cell oesophageal cancer involving the left mainstem bronchus VI. Congress of ESS, Budapest, 2002, Hungary
3. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, G. Horváth, S. Márton, O.P. Horváth Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - are upper third tumours more responsive? 12th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Budapest, 2004, Hungary
4. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, K. Kalmár, G. Horváth, S. Márton, O.P. Horváth Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - are upper third tumours more responsive? 9-th. World Congress of ISDE, Madrid, 2004, Spain
5. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, O. Ésik, S. Márton, L. Pótó, O.P. Horváth Upper third esophageal cancers has superior sensitivity to chemo-radiotherapy than mid third tumors – a new prognostic point of view 10th World Congress Of ISDE, Adelaide, 2006, Australia
6. S Márton., V Juhász., L. Bogár, **A. Papp**, L. Cseke, T Kőszegi.: Perioperative Monitoring Of C-Reactive Protein in Patients with Oesophageal Tumour Resection. 10th World Congress Of ISDE, Adelaide, 2006, Australia
7. **A. Papp**, L. Cseke, G. Pavlovics, R. Farkas, S. Márton, G. Varga, L. Pótó , O.P. Horváth Locally advanced squamous cell cancer of the cervical oesophagus: the role of the multimodal therapy, European Society of Esophagology. Dublin 2007, Ireland
8. **A. Papp**, L. Cseke, G. Pavlovics, R. Farkas, S. Márton, G. Varga, L. Pótó , O.P. Horváth Locally advanced squamous cell cancer of the cervical oesophagus: the role of the multimodal therapy 11th World Congress Of ISDE, Budapest, 2008, Hungary
9. R. Farkas, Sz. Bellyei, A. Szigeti, Á. Boronkai, P. Kovács , Z. Sebestyén, K. Dérczy, É. Pozsgai, **A. Papp**, L. Cseke, K. Hideghéty, O. Ésik, O. P. Horváth, L. Mangel Predictors of response to chemo-radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: Association of tumor related protein expression with outcome of neoadjuvant treatment 11th World Congress Of ISDE, Budapest, 2008, Hungary

A PhD témaköréhez kapcsolódó idézhető absztraktok jegyzéke

Magyar:

1. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Horváth G, Horváth ÖP: Felső és középső harmadi nyelőcsőrákok neoadjuváns kezelési eredményeinek összehasonlító vizsgálata Magy. Seb. 55, 122, 2002 június
2. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Kalmár K, Márton S, Horváth G, Horváth ÖP: Rosszindulatú nyelőcsődaganatok miatt végzett reszekciók klinikánk anyagában Magy. Seb. 57,184,2004 június
3. Juhász V., Márton S., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L., Horváth Ö.P., Kőszegi T.:Daganat miatt nyelőcsőreszekción átesett betegek műtét utáni mortalitásának vizsgálata Magyar Sebészet Volume 59, (2006) 242-243.
4. Márton S., Juhász V., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L, Cseke L, Kőszegi T.:Nyelőcső tumoros betegeknél a kemo-radio terápia befolyásolja-e a posztoperatív mortalitást? Magyar Sebészet Volume 59, August (2006) 268-269.
5. Márton S., Juhász V., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L, Cseke L, Kőszegi T.:A tápláltsági állapot biokémiai paraméterei előrejelzik-e a posztoperatív mortalitást, daganat miatt végzett nyelőcső reszekciót követően?Magyar Sebészet Volume 59, August (2006) 269.
6. **Papp A**, Cseke L, Farkas R, Bellyei Sz, Varga G, Szigeti A, Boronkai Á, Mislai Zs, Dérczy K, Pozsgai É, Mangel L, Horváth ÖP A kemoradioterápia hatékonysága és tumorasszociált fehérjék közötti összefüggés vizsgálata előrehaladott nyelőcső-laphámrákos betegeknél Magy. Seb. 2008, 61(3) 180-81

Nemzetközi:

1. Cseke L., **Papp A.**, Tavakoli A., Horváth G., Ö.P. Horváth: Our initial experiences with chemoradiotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer. Z. Gastroenterologie 1999. 37. 408.
2. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, G. Horváth, S. Márton, O.P. Horváth: Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - are upper third tumours more responsive? Eur J Surg Oncol. 2004 March;30(2) IF: 1.882
3. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, K. Kalmár, G. Horváth, S. Márton, O.P. Horváth: Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - Are upper third tumours more responsive? Dis Esophagus 2004 May Suppl 17:A41 (Abstract) IF:0797
4. Kalmar K, Kaposztas Zs, **Papp A**, Varga G, Cseke L, Horvath OP Gastro-oesophageal cancer in hungary-new methods in upper-gi surgery at the university of Pecs Jap J Gastr Surg, 2004; 37(7) 1055
5. S Márton., V Juhász., L. Bogár, **A. Papp**, L. Cseke, T Kőszegi.:Perioperative Monitoring Of C-Reactive Protein in Patients with Oesophageal Tumour Resection. 10th World Congress Of ISDE Adelaide Abstract Book, 2006

6. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, O. Esik, S. Márton, L. Pótó, OP. Horvath: Upper Thirds Esophageal Cancers Has Superior Sensitivity To Chemo-radiotherapy Than Mid Third Tumors-A New Prognostic Point of View. 10th World Congress Of ISDE Adelaide Abstract Book, 2006
7. Juhász V., Márton S., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L., Kőszegi T.: Examination of postoperative mortality in tumour patients after oesophagectomy. Intensive Care Medicine Volume 32 Supplement 1 September 2006. S46. **IF: 3,724**
8. Márton S., Juhász V., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L., Kőszegi T.: Effects of preoperative chemoradiotherapy in cancer patients undergoing oesophagectomy. Intensive Care Medicine Volume 32 Supplement 1 September (2006) S46. **IF: 3,724**
9. **A. Papp**, L. Cseke, G. Pavlovics, R. Farkas, S. Márton, G. Varga, L. Pótó, O.P. Horváth: Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Cervical Oesophagus: the Roll of the Multimodal Therapy Irish Journal of Medical Science Volume 176 september 2007 Supplement 5 S 197 **IF: 0.290**

IF_{Summ}: 10,417

A PhD témaköréhez kapcsolódó idézhető közlemények jegyzéke

Magyar

1. Horváth Ö.P., Cseke L., **Papp A.**, Kalmár K., Varga G., Horváth G.: A gégemegtartó pharyngo-oesophagectomia helye a pharyngo-oesophagealis átmenet daganatainak sebészi kezelésében Magyar Sebészet 53., 189-192, 2000.
2. Horváth Ö.P., Cseke L., **Papp A.**, Varga G., Horváth G., Kalmár K.: A nyelőcső és a gyomorrák neoadjuváns kezelése Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. IV., 2. 41-45. 2000.
3. Márton S., Szakmány T., Molnár Zs., **Papp A.**, Kőszegi T.: Thoracotomiával és thoracotomia nélkül végzett nyelőcsőrezekciós műtétek hatásának vizsgálata a korai posztoperatív szakban. Aneszt Int Ter (2003) 39-46.
4. Horváth Ors P, **Papp A**, Kalmár K, Cseke L, Yousuf AF, Esik O A neoadjuváns kezelés eredményezte fejlődés a gasztrointesztinális daganatok sebészetében Magy Seb. 2006 Oct;59(5):333-41
5. **Papp A**: A nyelőcsőrákok neoadjuváns kezelése MOTESZ Magazin 2007/1 19-24
6. **Papp A**, Cseke L, Pavlovics G, Farkas R, Varga G, Márton S, Pótó L, Esik O, Horváth OP. A preoperatív kemo-radioterápia hatása az előrehaladott felső és középső harmadi nyelőcső laphámrák kezelésében Magy Seb. 2007 Május-Június ;60(3):123-9.
7. Szabó M, Pavlovics G, **Papp A**, Horváth ÖP. Hegrák kialakulása korrozív sérülés miatt subtotalisan resecált nyelőcsőben Magy Seb 2009. Ápr. 62(2) 71-74

Nemzetközi:

1. Marton S, Szakmany T, **Papp A**, Cseke L, Horvath PO. Does transthoracic compared to transhiatal resection alter the early postoperative course of oesophagectomy? Dis Esophagus. 2005;18(3):155-9. **IF: 0.936**
2. Pavlovics G, Cseke L, **Papp A**, Tizedes G, Tabar BA, Horvath PO. Esophagus reconstruction with free jejunal transfer. Microsurgery. 2006;26(1):73-7. **IF: 0.882**

3. Marton S, Ghosh S, **Papp A**, Bogar L, Koszegi T, Juhasz V, Cseke L, Horvath PO. Effect of glutamine in patients with esophagus resection Dis Esophagus. 2009 Aug 28. [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1442-2050.2009.01007 **IF:1.404**
4. **Papp A**, Cseke L, Farkas R, Pavlovics G, Horvath G, Varga G, Szigeti A, Bellyei S, Marton S, Poto L, Kalmar K, Vereczkei A, Pozsgai E, Horvath OP. Chemo-radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Oesophageal Cancer-are Upper Third Tumours more Responsive? Pathol Oncol Res. 2009 Sep 17. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s12253-009-9206-5 **IF:1.26**

IF_{Summ}:4,482

Nem a PhD témaköréhez tartozó közlemények jegyzéke

1. Vereczkei, Ö.P. Horváth, **A. Papp**, J. Nemes: Suprasplenic, transperitoneal approach for laparoscopic adrenalectomy on the left side
Langenbeck's Arch. of Surg. 467-469, 385, 7, 2000.**IF:1,770**
2. Ö. Senbaklavaci, W. Wisser, E. Deviatko, **A. Papp**, W. Klepetko: Lungentransplantation (indikationen, Technik, Ergebnisse) In:H.W.Waclawiczek, O. Boeckl Standards in der Chirurgie 2000, 98-101
3. Horváth Ö.P., Vereczkei A., Papp A.: Left sided laparoscopic adrenalectomy with a new transperitoneal approach. Video review of surgery. 14-15, XVII, 1, 2000.
4. Kambiz Sarahrudi¹, Angelo Carretta¹, Wilfried Wisser¹, Ömer Senbaklavaci¹, Meinhard Ploner², Petra Neuhauser¹, Michael Dobrovits¹, Gabriel Miwai Marta¹, **Andras Papp**¹ and Walter Klepetko¹ The value of switching from cyclosporine to tacrolimus in the treatment of refractory acute rejection and obliterative bronchiolitis after lung transplantation Transpl Int (2002) 15: 24-28 **IF:2,049**
5. **Papp A**, Vereczkei A, Horvath OP, Szabo Z.:A new technique for laparoscopic left adrenalectomy. Surg Technol Int. 2002 Sep;10:115-7
6. **Papp A**, Vereczkei, Lantos J, Horvath OP.:The effect of different levels of peritoneal CO2 pressure on bleeding time of spleen capsule injury. Surg Endosc 2003 July;17:1125-28 **IF:2.122**
7. Kalmár K, Káposztás Z, Varga G, Cseke L, **Papp A**, Horváth OP: Comparing aboral versus oral pouch with preserved duodenal passage after total gastrectomy: does the position of the gastric substitute reservoir count? Gastric Cancer. 2008;11(2):72-80
8. **A Papp**, H Feussner, T Seitz, H Bubb, A Schneider, Ors Peter Horvath, and A Vereczkei: Ergonomic Evaluation of the Scrub Nurse's Posture at Different Monitor Positions During Laparoscopic Cholecystectomy Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 19(2):165-169, April 2009. **IF:0.575**

IF_{Summ}:6,516

Részvétel kutatási pályázatokban:

1. Horváth ÖP, Cseke L, Kalmár K, **Papp A**, Varga G: Módszerek a nyelőcsőrák sebészti kezelése eredményeinek javítására ETT 2003
2. Horváth ÖP, Ember I, Ésik O, Süle N, **Papp A**, Varga G, Kalmár K: A preoperatív chemo- illetve chemo-radiotherápiára adott válasz előjelzésének vagy korai megítélésének kidolgozása a betegszelekció javítására nyelőcső-gyomor és végbélrák kezelésében ETT 2006

The role of the neoadjuvant therapy in the surgical treatment of locally advanced oesophageal cancer

PhD Thesis
(Summary)

András Papp MD
Department of Surgery

Program leader:	Prof. Örs Péter Horváth MD, PhD, Dsc
Program:	B-1/2008 Sebészet és határterületei
Consultant:	Prof. Örs Péter Horváth MD, PhD, Dsc

Medical Faculty
University of Pécs
Pécs
2009.

I. Introduction

After an article about epidemiology of GI cancers published in 2003, oesophageal cancer represents 5.9% of all GI cancers in Europe. Oesophageal cancer mostly occurs in the elderly - between 60 and 80 years - with a 3:1 male-female ratio. It was also published there, that 829 new esophageal cancer cases occurred in Hungary in 2002, whereas the number of deaths were 709. Against the data from the USA and Western Europe, squamous cell oesophageal cancer remained the dominant type in Hungary, which has a worse prognosis compared to adenocarcinoma cases. Surgical resection offers the only curative approach, although at the time of the diagnosis nearly one third of the patients are not feasible for any curative treatment. The poor prognosis may further be worsened by the difficulties arising from tumor location. Namely, it is more difficult to perform an adequate lymphadenectomy in case of an upper-third located tumor compared to a lower-third one (below the level of the azygos vein), at the cost of a higher complication rate. This seems to be a feasible explanation for the worse prognosis of the the proximally located disease. It seems clear now, that the development of the surgical technique alone can not improve this poor prognosis.

According to these above mentioned facts, we have searched the answers to the treatment problems of locally advanced cancer located in the upper part of the oesophagus in this work.

II. The role of the neoadjuvant therapy in the surgical treatment of locally advanced oesophageal cancer

II.1 Introduction

Due to the poor surgical results, different combinations of surgical, radio and chemotherapy are under research, to improve the prognosis. The combination of chemo- and radiotherapy has superior effect over radiotherapy alone in the treatment of oesophageal cancer in an advanced stage. The great advantage of combined preoperative treatment over the adjuvant therapy is that in neoadjuvant therapy the two different treatment modalities synergically increase each others effects on cancer in an environment with unharmed lymphatic circulation and blood supply. Neoadjuvant therapy is able to induce downsizing of the primary lesion, decreases the potential for metastases, increases the resectability rate and consequently improves long term survival. Not detailing the different trends of the oncological treatment, the current routinely used protocols incorporate irradiation (35-45 Gy dose) and synchronously given chemotherapy (platine derivate combined with 5-FU).

II.2. Patients and methods:

In the Department of Surgery, Medical Faculty, University of Pécs 382 oesophageal resections were performed due to cancer between Jun. 1992 and Sept. 2005. (cardiac tumors were excluded) However, according to the data that neoadjuvant therapy has favorable effect in the treatment of oesophageal cancer, patients with locally advanced (T3,T4,Nx) squamous cell carcinoma located at or above the tracheal bifurcation were selected for multimodal therapy from Nov.1997.

In this retrolective study, any patient who had histologically proven locally advanced oesophageal squamous cell cancer without distant metastases and was considered medically fit for surgery (age<75 years, Karnofsky score>60%) was eligible, if the tumor was located at or above the tracheal bifurcation. Patients with previous chemo- or radiotherapy in the medical history were excluded. Informed consent was obtained from all patients. In all patients the staging procedures included endoscopy, endoscopic ultrasound, barium swallow, chest X-ray, abdominal and cervical ultrasound, computed tomography (CT) scan and bronchoscopy with brush cytology or biopsy. Between Nov.1997 and Sept. 2005 102 patients were enrolled. The mean age was 55.5 years, regarding sex ratio a high male dominance was observed. (90 males:12 females) Following the staging, patients received concomitant chemo-radiotherapy, with the external beam irradiation (CT based three-dimensional conformal radiation method was used). **(Table I.)**

Table I: Treatment protocol

- 1st. day: radiotherapy + Cisplatin (75 mg/m²) infusion
- 1st-5th day: radiotherapy + 5 FU 1000mg/m² with Ca-folate 20 mg/m² infusion
- From 8th day onwards: radiotherapy alone

Radiotherapy: 180 cGy external beam once daily for 5 days weekly (up to 3960 cGy)

After a four-week-long treatment free period restaging was carried out and patients considered resectable were submitted to surgery. As a first step, to prove the efficiency of the preoperative chemo-radiotherapy the neoadjuvant group was compared to a historical control group of 65 patients, who were operated on between Jun. 1992 and Nov.1997 with locally advanced squamous cell oesophageal cancer located at or above the tracheal bifurcation. There was no statistically significant difference between the patient groups regarding age, gender, etc. (**Table II.**)

Table II: Clinical data

Historical control group 1992 Jun. - 1997 Nov. 65 patients (T3-T4)

- T3/T4: 39/26
- Resection: 65 R0 resection: 49/65 (75%)
- Female/male: 6/59
- Mean age: 56,15 years (36-72)

CRT+Surgery Group 1997 Nov. - 2005. Sep. 102 patients (T3-T4)

- T3/T4: 45/57
- Resection: 71, R0 resection: 59/71 (83%)
- Female/male: 12/90
- Mean age: 55.55 years (41-73)

Group 1 40 patients

- T3/ T4: 21/19
- Resection: 28/40
- Female/male: 5/35 male
- Mean age: 54 years (41-70)

Group 2 62 patients

- T3/T4: 24/38
- Resection:43/62
- Female/ male: 7/55
- Mean age: 57.11 years (41-73)

To evaluate the response, the complete staging procedure detailed above was repeated and then the following classification was used:

Complete remission: significant downsizing of the disease (normal oesophagogram, endoscopy and CT scan) and no viable tumor cell in the histological sample of the resected specimen.

Partial remission: viable tumor cells in the histological evaluation, but the downsizing of the tumor was greater than 50%.

Stable disease: tumor regression was less than 50%.

Progression: tumor size increased, fistula formation or distant metastasis appeared.

II.3 Results:

During restaging a clear downsizing of the primary lesion was visible. **(Figure 1.)**

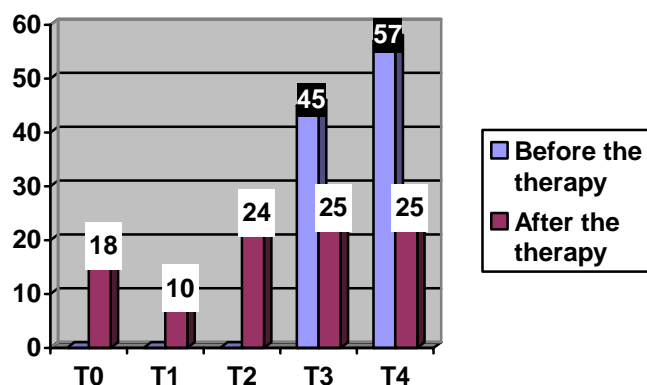


Figure 1: Downsizing of the primary lesion

After the neoadjuvant treatment 82 from the 102 cases were eligible for surgery, however in 11 cases only exploration was accomplished, thus the resection rate was 71/82 (86,6%). In 59 patients R0 resection was performed (83%). The histopathological examination of the resected specimens confirmed pathological complete remission (pCR) in 17 patients (24%). In the postoperative period the mortality rate was 16.9% (12/71), and the postoperative morbidity rate was 55% (39/71). Anastomotic leakage occurred in 11 patients (15.5%) and pulmonary complications in 20 patients (28.2%). **(Table III.)**

Table III.: Treatment results

RESPONSE		
Complete remission:	17/102	(16,7%)
Partial remission:	54/102	(52,9%)
Stable disease:	16/102	(15,7%)
Progression:	15/102	(14,7%)
TREATMENT RESULTS		
Surgery:	82/102	(80,4%)
Exploration:	11/82	(13,4%)
Resection:	71/82	(86,5%)
R0 Resection:	59/71	(83,1%)
COMPLICATIONS		
Perioperative mortality	12/71	(16,9%)
Perioperative morbidity	39/71	(55%)
Anastomosis leakage	11/71	(15,5%)
Pulmonary complications	20/71	(28,2%)
Other	8/71	(11,3%)
In Hospital stay (days)	17.54	(9-54)

During the survival analysis, the multimodal therapy group was compared to a historical control group first, where surgery was done alone. Mean survival after the neoadjuvant CRT combined with surgery was significantly better compared to the surgery alone group. (22.7 months vs 9.3 months p:0.001) **(Figure 2.)**

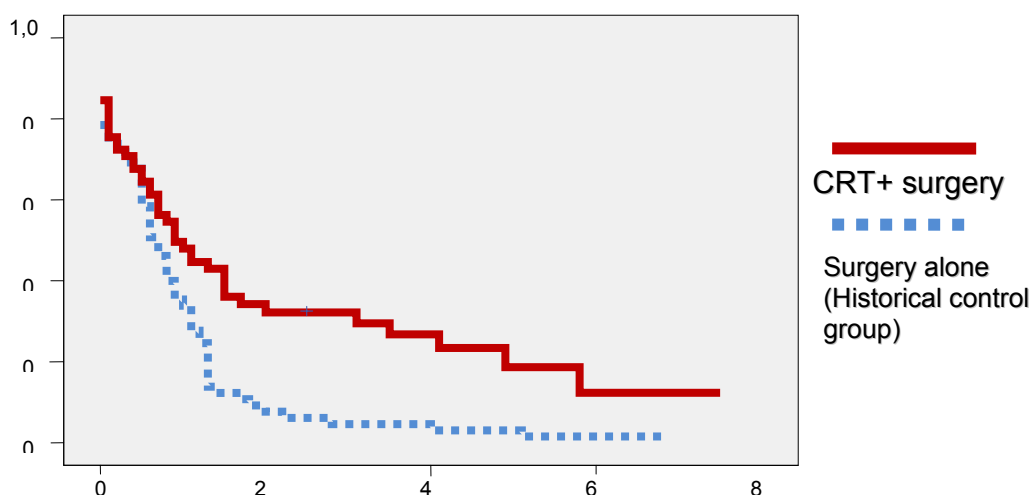


Figure 2.: Survival analysis: CRT resulted in significantly better mean survival

The mean survival of cases with complete remission was significantly longer compared to the other cases. (33 months vs 13.3 months, $p:0.024$) (**Figure 3**)

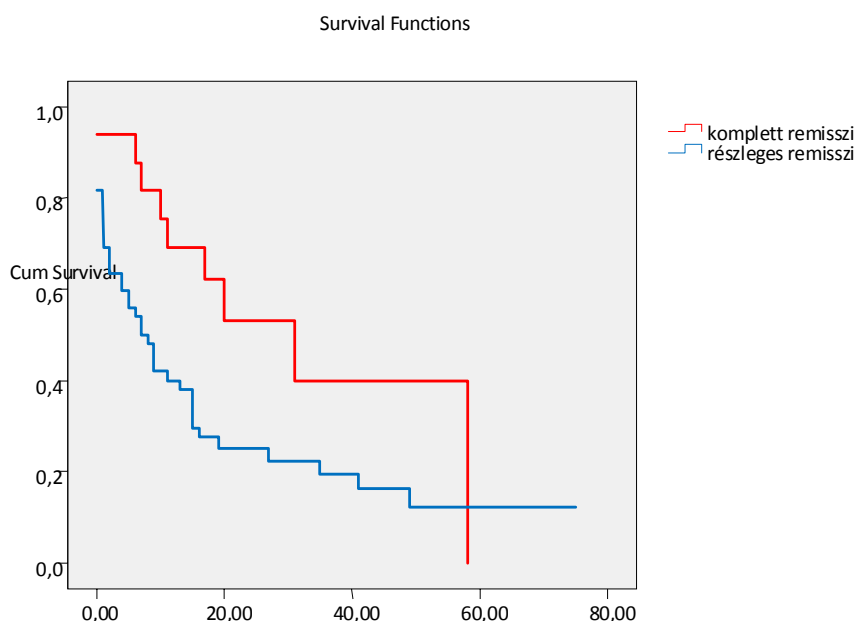


Figure 3: pCR means significantly longer survival

II.4 Discussion

The preoperative chemo-radiotherapy in Hungary was firstly introduced by us in the treatment of locally advanced oesophageal cancer. With the help of this new, multimodal treatment previously irresectable cancer cases could be resected with curative intention. According to the literature we also proved, that the preoperatively applied chemo-radiotherapy improved the long term survival rate in locally advanced squamous cell oesophageal cancer. It was also proven, that patients with pathological complete response (pCR) had significantly better survival compared to all the others, and that the pCR is an independent prognostic factor. Based on these results we believe that the surgical resection is currently the only method to document the complete response to neoadjuvant therapy. In case of pCR surgical treatment can still be advised, thus the group with the best survival

chance will receive the highest level of local tumor control. Since in the greater part of the world the number of esophageal adenocarcinoma is higher compared to squamocellular cancer, our study is of a special value. In our study only patients with locally advanced squamous cell oesophageal cancer were included which is a rarity in the literature. Our results are absolutely comparable to the results of similar studies in the literature. **(Table IV.)**

Table IV.: Comparison of our results with similar studies

Authors	Operated patients (number)	Resectability (%)	R0 (%)	Operative mortality (%)	pCR (%)	2-year survival (%)	Median survival (months)
(1) Bidoli (n:34)	25	100	84	20	24	38	12
(2) Fink (n:55)	47	100	83	0	15	40	
(3) El Nakadi (n:61)	38	97	78	19	30	32	21
Present series (n:102)	82	86.5	83	16.9	24	32	12

III. SPECIALITIES IN THE TREATMENT OF CERVICAL OESOPHAGEAL CANCER

III.1 Introduction

The prognosis of upper oesophageal cancer is poor when compared to lower located tumors. These tumors often infiltrate neighbouring organs and surgical en-bloc resection is difficult, i.e. upper third cancers has the worst prognosis. It is especially true if the cancer is located around the pharyngo-oesophageal junction. This anatomical position of the tumour causes problems in the curative treatment. Namely, it is more difficult to perform a correct lymphadenectomy and the complications are also higher. The tumor can invade the neighbouring organs early (aorta, trachea), which especially in the cervical part results in irresectability, or in need for an extremely extended resection connected to high perioperative mortality rate. Besides the currently recommended resection margin for hypopharyngeal tumors and carcinomas of the cervical oesophagus is 2-3 cm, measured from the edge of the macroscopic tumor growth. It means that in cases of cervical oesophageal cancer the recommended resection is the pharyngo-laryngo-oesophagectomy which is accompanied by high morbidity and mortality (20-30%). The loss of the larynx causes a major reduction in the quality of life of these patients.

III.2 Patients and methods

Between Nov.1997 and Sept. 2005 102 patients were enrolled, which was reported above. Following the staging, patients received concomitant chemo-radiotherapy. After a four-week-long treatment free period restaging was carried out and patients considered resectable were submitted to surgery. Patients were divided into two groups. In Group 1 the tumor was located at the upper third of the oesophagus (above the aortic arch) in Group 2 the carcinoma was located in the mid third of the oesophagus (at or above the tracheal bifurcation) **(Table V.)**

Table V.: Clinical data

CLINICAL DATA	
Group I. n:40 (Upper third)	Group II. n:62 (Middle third)
Female/ male: 5/35	Female/male: 7/55
Mean age: 54 years (41-70)	Mean age: 57.11 years (41-73)
T3/T4: 21/19	T3/4: 24/38

III.3 Results:

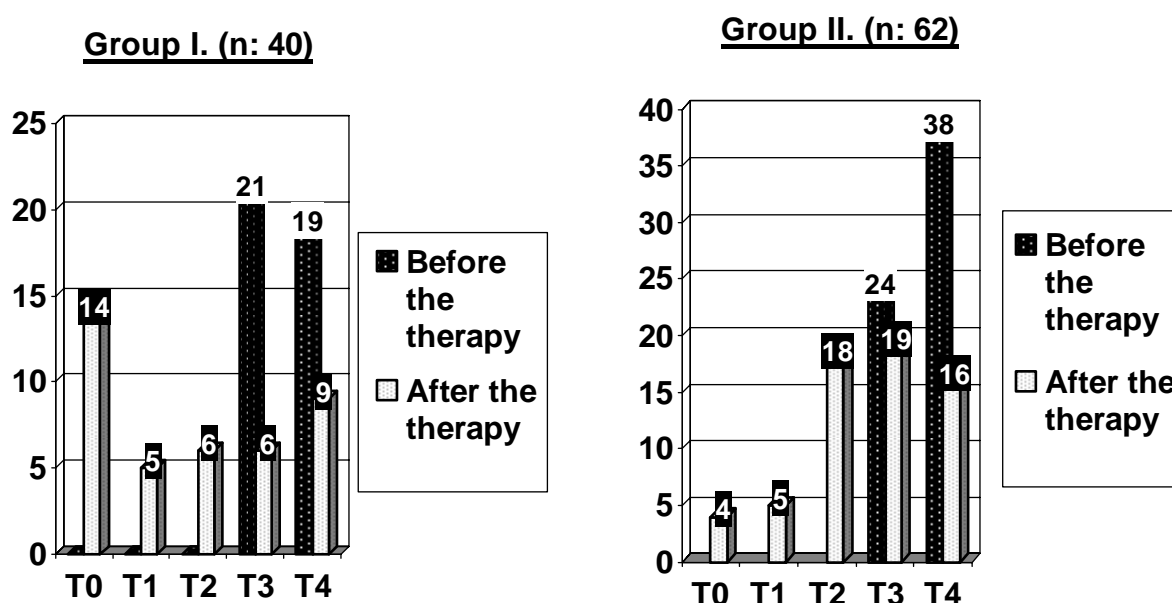


Figure 4: During the restaging a clear downsizing of the primary lesion was visible in both groups.

The resection rates were similar in the two groups (28/40; 70% and 43/62; 69%). The histopathological examination of the resected specimens confirmed pathological complete remission (pCR) in 14 patients in Group 1 (14/28, 50%) and in 3 patients in Group 2 (3/43, 7%), with a significant difference. ($p < 0.001$).) The resectability rate was similar in the two groups (70% and 69%). In 70 % (28/40) of the cases with cervical oesophageal cancer, neoadjuvant chemo-radiotherapy induced partial or complete tumor regression that rendered pharyngo-laryngo-oesophagectomy unnecessary. During the surgical procedures in 18 cases the resection was performed with a transhiatal approach (Orringer procedure), in one case a transthoracic, McKeown operation was performed. In 15 cases larynx preserving oesophagectomy with partial pharyngectomy was performed. In 9 cases a pharyngo-laryngectomy was done combined with a segmental resection of the cervical oesophagus. Postoperative mortality was 14% (4/28), and postoperative morbidity was 43% (12/28) in Group 1. In Group 2 postoperative mortality was 18% (8/43) and postoperative morbidity was 62% (27/43). The differences were not significant.

Organ preserving procedures

1. Larynx preserving pharyngo-oesophagectomy

Those patients with a good response to treatment and tumour regression resulting in adequate safety margins to the larynx were submitted to total oesophagectomy and partial

pharyngectomy with preservation of the larynx, instead of a pharyngo-laryngo-oesophagectomy.

2.Laryngo-pharyngectomy with free jejunal transplantation

In cases when the cancer disappeared only from the cervical oesophagus, a pharyngo-laryngectomy was done. In these cases the pharyngo-laryngectomy was combined with a segmental resection of the cervical oesophagus and for reconstruction a free jejunal transfer was performed.

Statistical examintaions:

During the survival analysis the 2-years survival rate was 41%, the 4-years survival rate was 33%. A significantly improved survival was seen in cases with pCR, compared to the other cases. ($p=0.024$)

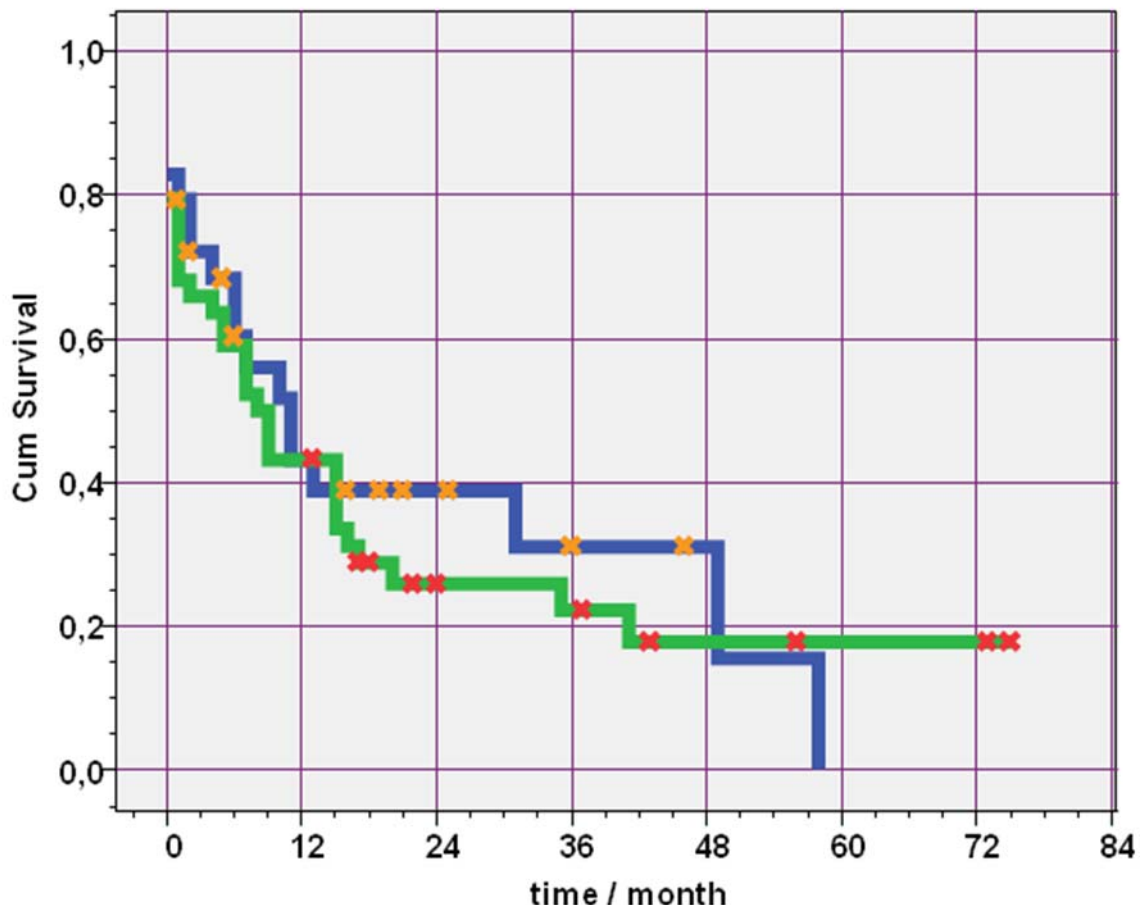


Figure 5.: The mean survival rate was not influenced by the location of the tumor as it was similar in Group 1 and Group 2. ($p:0.67$)

III.4 Discussion

In the treatment of oesophageal cancer the upper third tumors represent a critical localization, because a neoplasm in a less advanced stage usually requires more extensive surgery. This is one view why this group of oesophageal cancer patients can benefit the most from the multimodal treatment. During our investigation we proved, that upper third tumours are more responsive to neoadjuvant therapy, because significantly more pCRs were observed in patients with cancer located above the thoracic outlet (Group 1) compared to the mid third tumors (Group 2). Due to the major downsizing of the primary tumor, new organ preserving procedures could be performed. Since pCR results in statistically proven survival benefit, the higher location does not necessarily mean a disadvantage in the overall survival any more.

IV. Investigation of possible predictive markers

IV.1 Introduction

As we have seen, the preoperative chemo-radiotherapy combined with surgical resection improved the long term survival in locally advanced squamous cell oesophageal cancer. Nevertheless the neoadjuvant therapy raises further problems. One of the most important from these is to predict the response to the preoperative therapy. Unfortunately, not all of the patients respond to neoadjuvant therapy, and the survival of the nonresponders resected after neoadjuvant therapy is worse compared to those operated on without neoadjuvant therapy. This is why it would be important to identify those squamous-cell carcinoma cases that will benefit from neoadjuvant treatment, in order to avoid unnecessary toxicity, to lengthen survival and to ameliorate life quality. We can find many studies in the literature dealing with this topic, but at the moment we do not have a simple and practical predictor. The aim of our study was to investigate certain molecular-biologic markers as possible clinically useful predictors of response.

During oncological treatment the cytotoxic effect results in cell death through different pathways. We investigated different proteins which characterize the two major cell death pathways. The expression of anti-apoptotic proteins such as heat shock protein 90 (Hsp 90), small heat shock protein 16.2 (Hsp 16.2), Bcl-2 and proapoptotic protein Bax as well as the expression of necrosis-inducing SOUL protein were examined in esophageal tumor specimens prior to radiochemotherapy, to assess whether the expression of these proteins can be used to divide patients into groups with favorable or unfavorable response to treatment. The other aim of our work was to explain the different response to the neoadjuvant therapy of oesophageal tumors on different locations

IV.2. Patients and methods

Twenty patients with esophageal cancer, candidates for neoadjuvant radiochemotherapy, were enrolled in the study between 2005 and 2006. All patients had squamous-cell cancer, with stages cT3-4, cN0-1, cM0, located in the upper two-thirds of the esophagus. (Table 1) All signed the informed consent, which was approved by our Local Ethics Committee.

Staging procedures included endoscopy with biopsy, endoscopic ultrasound, computed tomography (CT) scan of chest and abdomen and bronchoscopy. From each patient biopsy was taken from the tumor as well as from the intact part of the esophagus. Twenty samples of squamous-cell esophageal cancer and twenty samples of normal esophageal tissue were examined by Western-blot method. The expression of Hsp90, Hsp 16.2, SOUL protein, Bax and Bcl-2 proteins and the Bax/Bcl-2 ratio were examined in relation to the clinical response. The tumor-free specimens served as controls. Patients then received external-beam therapy (total of 36 to 40 Gy, fraction dose:1.8 Gy) and concomitant chemotherapy during the first week of irradiation: cisplatin (100 mg/m² intravenously on day 1) and 5-fluorouracil (1000 mg/m²/day, continuous intravenous infusion through days 1.-5.) Four weeks after the completion of radiochemotherapy, clinical response to treatment was assessed according to the RECIST criteria.(control CT scan and endoscopy with biopsy). (9) Six to nine weeks after neoadjuvant therapy if there was no evidence of disease progression, patients underwent definitive surgical resection. Pathological response to treatment was determined by the histologic evaluation of the resected specimen. Side-effects were documented in conformity with the Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0.

IV.3 Results

Clinical results

In this study a total of 20 patients with locally advanced squamocellular cancer recieved neoadjuvant chemo-radiotherapy. (Table VI.)

Table VI: Clinical data

	Median
Age (years)	60 (41-69)
Distance from teeth (cm)	25 (17-31)
Male/Female	16/4
T3/T4	11/9
N0/N1	6/14
Resection	13/20
R0 resection	9

A 65% clinical response rate was found. One patient had complete remission (5%), 12 patients had partial remission (60%), 5 patients had stable disease (25%), 1 patient had progressive disease (5%) and 1 patient died during the treatment (5%). During the oncological treatment grade 3 or 4 gastrointestinal, hematologic and pulmonary side-effects occurred, one patient died due to severe sepsis. Patients with complete or partial remission underwent definitive surgery. The following histological response was observed: no residual tumor tissue in 2 patients (10%), partial remission in 11 cases (55%), respectively. Altogether 13 surgical resection were performed and R0 resection was possible in 9 cases (70%). There was no perioperative mortality.

Detection of possible new markers by Western-blot

The tumor samples from patients with no clinical response contained approximately double the amount of Hsp 90 and Hsp 16.2, which is statistically significant ($p=0.049$ and $p=0.019$). They also expressed SOUL at a higher level and had a lower Bax/Bcl-2 ratio than those with good clinical response, but these results were not significant ($p=0.247$ and $p=0.883$). (Figure 6.)

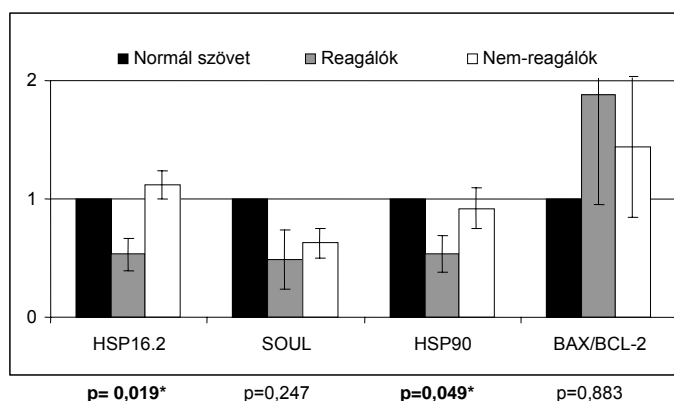
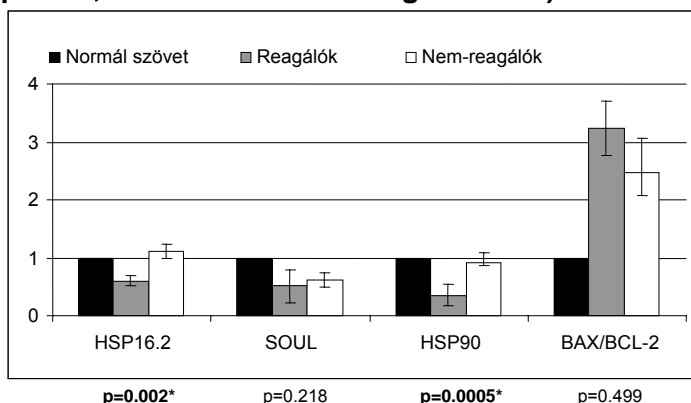


Figure 6.: Levels of tumor-associated proteins and clinical response (* means $p<0.05$, which is statistical significance)

Results of the pathologic examination correlated with the clinical results. (Figure 7.)

Figure 7: Levels of tumor-associated proteins and pathological response (* means $p < 0.05$, which is statistical significance)



Particularly interesting results were observed when samples were divided according to the tumor locations. Upper part tumors expressed chaperone proteins in significantly lower amounts than tumors located in the lower part of the esophagus (Hsp90 upper vs. middle $p=0.006$ and Hsp16.2 upper vs. middle $p=0.012$). The SOUL protein was also expressed in significantly smaller amounts in the upper half of the esophagus ($p=0.047$). Although the Bax/Bcl-2 ratio seemed to be lower in the middle-third tumors, the difference was not significant ($p > 0.05$). (**Figure 8.**)

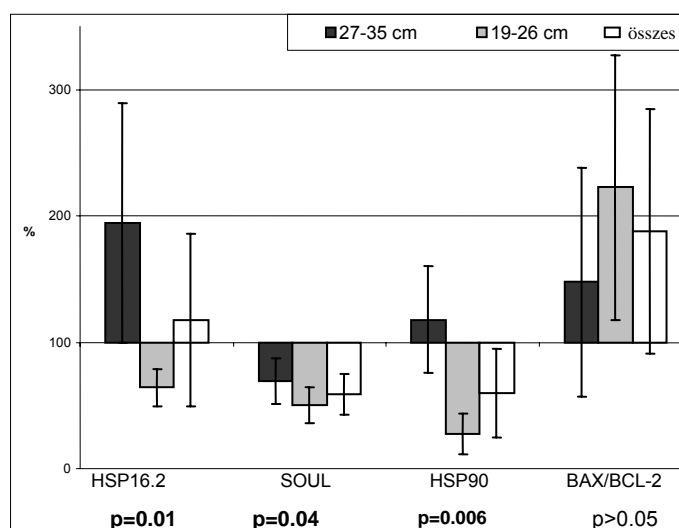


Figure 8.: An apparent difference was observed according to the various tumor locations

IV. 4 Discussion

A number of recent studies have attempted to identify markers that could be used to predict clinical response to neoadjuvant therapy. (metabolic response evaluation with PET, gene expression arrays etc.) Our results also suggest that response to preoperative RCT may be related to a different activation of stress mechanisms which act through different signal transduction pathways. Our encouraging data imply that protein expression profiling may distinguish patients with a different response to radiochemotherapy. Evaluation of the expression of tumor associated proteins from endoscopic biopsy specimens could serve as a good predictor of response to RCT and it could contribute to better patient selection. (at higher Hsp level the neoadjuvant treatment is inefficient) This is an important finding, because with the help of a proper predictive marker an individualised therapy could be administered and in non-responsive cases the surgical therapy could be performed without any delay.

Besides, our observation, that upper-part esophageal tumors express Hsp-s at significantly lower levels than middle-third tumors, is of particular importance, since it may be the possible explanation to the widely known fact, that cervical esophageal cancer has a superior sensitivity to multimodal therapy. It may suggest that upper third tumors should be treated differently compared to lower localized cancer. However, verification of this thesis and the potential of these proteins as biomarkers of response warrants further validation.

V. Summary of new findings

1. Preoperative chemo-radiotherapy in Hungary was firstly introduced by us in the treatment of locally advanced oesophageal cancer.
2. In a retrolective study we proved, that neoadjuvant chemo-radiotherapy improved the long term survival of these patients, and that patients with pathological complete response (pCR) had significantly better survival compared to all the others.
3. We also confirmed, that upper third tumours are more responsive to neoadjuvant therapy, because significantly more pCRs were observed. Since pCR results in statistically proven survival benefit, a former conception could be modified, thus the higher location of the tumor does not necessarily mean a disadvantage in the overall survival any more.
4. In cases of a cervical oesophageal cancer due to a major downsizing of the primary tumor, new organ preserving resections could be performed. These procedures improved the quality of life and did not decrease the long time survival.
5. In a prospective study we investigated different proteins which characterize the two major cell death pathways. Our observations suggest, that these proteins could serve as good predictors of response.
6. This observation may be a possible explanation for the detected and significantly higher pCR rate in cervical esophageal cancer. It may suggest, that on the basis of a different tumour biology, cervical oesophageal cancer has a distinct behaviour compared to lower oesophageal cancer.

VII. ACKNOWLEDGEMENTS

Hereby I would like to say thanks to everyone who helped me with my work and the writing of my thesis.

First of all, I would like to thank Prof. Örs Péter Horváth who endeared me to GI surgery, and beyond this to oesophageal surgery. I have to thank him all his help and patience what he had towards me while learning all the surgical techniques, his encouragement to make my researches and articles, but above all his fatherly support that was given.

I also have to say thanks to all the colleagues of the Surgical Department, who helped me during the operations, examinations. I specially have to express my thanks to: László Cseke, who stood by me from the beginning with all his knowledge and friendship; to Gábor Varga, to András Vereczkei and to Katalin Kalmár for their support when I became indecisive. I also say thanks to Mrs. Csorbics who helped me during the endoscopy whenever I needed, to Veronika Csapó for all her support and help managing the formal requirements of my thesis. Special thanks to Dr. László Potó, who was an indispensable help in the field of statistics.

Among the representatives of other institutes, I have to say thanks to every colleagues of the Department of Anaesthesia and Intensive Therapy for their immense work, especially to Sándor Márton for his helpful support and friendship. I also express my thanks to the colleagues of the Department of Oncotherapy without whom this thesis would have never been completed. I have to mention particularly Szabolcs Bellyei, Róbert Farkas, András Szigeti, and Éva Pozsgay who helped selflessly with the biochemical examinations besides executing all the oncological examinations.

At last but not least, I would like to express my thanks from all my heart to my mother and father, to my wife, Dóri and also to my sons, Bence and Máté for their true trust. I have to thank them that they had done everything so that I could finish my work. I have to thank them the time I had to take away from them, and all their true love and patience. Without them all this thesis would have never been finished.

VIII. Publications and presentations

Presentations in connection with Thesis

Hungarian

1. **A. Papp**, L. Cseke, G. Horváth: Complete pathological remission after neoadjuvant therapy in T4N1 squamous cell oesophageal cancer, Fialat Sebészek Angol Nyelvű Fóruma, Szeged, 1998
2. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Kalmár K, Horváth G, Horváth ÖP: Az előrehaladott nyelőcsőrák neoadjuváns kezelése A Magyar Kemoterápiai Társaság XIV. Konferenciája, Hajduszoboszló, 1999
3. **Papp A.**,Cseke L,Varga G,Kalmár K,*Horváth G, Horváth ÖP Az előrehaladott nyelőcsőrák neoadjuváns kezelése Fialat Onkológusok Fóruma, Pécs,2001
4. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Horváth G, Horváth ÖP Felső és középső harmadi nyelőcsőrákok neoadjuváns kezelési eredményeinek összehasonlító vizsgálata MST Kongresszus, Budapest, 2002
5. **Papp A.**, Cseke L., Horváth G., Horváth Ö.P. Felső és középső harmadi nyelőcsőrákok neoadjuváns kezelési eredményeinek összehasonlító vizsgálata MGT 45. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2003
6. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Kalmár K, Horváth G, Márton S, Horváth ÖP Előrehaladott nyelőcsőrákok neoadjuváns kezelésével szerzett tapasztalataink – a felső harmadi daganatok jobban reagálnak? MGT 46. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2004
7. **Papp A.**, Cseke L., Varga G., Kalmár K., Márton S., Horváth G., Pótó L. , Horváth Ö.P. Rosszindulatú nyelőcsődaganatok miatt végzett reszekciók klinikánk anyagában MST Kongresszus, Pécs, 2004
8. **Papp A**, Cseke L, Ésik O, Horváth ÖP A neoadjuváns chemo-radiotherapia javítja a túlélést előrehaladott nyelőcső laphámrák esetén MST Kísérletes Sebészeti Szekció XX. Jubileumi Kongresszusa, Hajduszoboszló, 2005
9. **Papp A.**, Cseke L., Varga G., Kalmár K., Vereczkei A, Márton S., Horváth G., Pótó L., Horváth Ö.P. Rosszindulatú nyelőcsődaganatok miatt végzett reszekciók klinikánk anyagában MGT 47. Nagygyűlése, Balatonaliga, 2005
10. **Papp A.**, Cseke L., Horváth G., Varga G.,Márton S., Potó L., Ésik O., Horváth Ö.P. A preoperatív kemo-radioterápia hatása az előrehaladott felső és középső harmadi nyelőcső laphámrákok kezelésében MST Kongresszus, Budapest, 2006
11. **Papp A.** Neoadjuváns kezelés a nyelőcsőrákok kezelésében A sebész szempontjai MOTESZ Konszenzus Konferencia, Budapest, 2006
12. **Papp A** Komplet patológiai remisszió neoadjuváns kemo-radioterápiát követően hypopharynxot is involváló nyelőcső laphámrák esetében FIGAMU, Kecskemét, 2007
13. **Papp A**, Cseke L, Farkas R, Pavlovics G, Varga G, Márton S, Pótó L, Ésik O, Horváth ÖP A neoadjuváns kemo-radioterápia előnyei a nyaki lokalizációjú előrehaladott nyelőcső laphámrákok sebészeti kezelésében MST Kísérletes Sebészeti Szekció Kongresszusa, Pécs, 2007

14. **Papp A**, Cseke L, Farkas R, Bellyei Sz, Varga G, Szigeti A, Boronkai Á, Mislai Zs, Dérczy K, Pozsgai É, Mangel L, Horváth ÖP A kemoradioterápia hatékonysága és tumor asszociált fehérjék közötti összefüggés vizsgálata előrehaladott nyelőcső-laphámrákos betegeknél MST Kongresszus, Debrecen, 2008

International

1. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, G. Horváth, Ö.P. Horváth: Combined chemoradiotherapy versus chemotherapy alone in the treatment of patients with advanced oesophageal carcinoma – our initial experiences 8th World Congress of ISDE, Sao Paulo 2001, Brasil
2. **A. Papp** Complete pathological remission after neoadjuvant therapy in T4 squamous cell oesophageal cancer involving the left mainstem bronchus VI. Congress of ESS, Budapest, 2002, Hungary
3. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, G. Horváth, S. Márton, Ö.P. Horváth Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - are upper third tumours more responsive? 12th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Budapest, 2004, Hungary
4. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, K. Kalmár, G. Horváth, S. Márton, Ö.P. Horváth Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - are upper third tumours more responsive? 9-th. World Congress of ISDE, Madrid, 2004, Spain
5. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, Ö. Ésik, S. Márton, L. Pótó, Ö.P. Horváth Upper third esophageal cancers has superior sensitivity to chemo-radiotherapy than mid third tumors – a new prognostic point of view 10th World Congress Of ISDE, Adelaide, 2006, Australia
6. S Márton., V Juhász., L. Bogár, **A. Papp**, L. Cseke, T Kőszegi.: Perioperative Monitoring Of C-Reactive Protein in Patients with Oesophageal Tumour Resection. 10th World Congress Of ISDE, Adelaide, 2006, Australia
7. **A. Papp**, L. Cseke, G. Pavlovics, R. Farkas, S. Márton, G. Varga, L. Pótó, Ö.P. Horváth Locally advanced squamous cell cancer of the cervical oesophagus: the role of the multimodal therapy, European Society of Esophagology. Dublin 2007, Ireland
8. **A. Papp**, L. Cseke, G. Pavlovics, R. Farkas, S. Márton, G. Varga, L. Pótó, Ö.P. Horváth Locally advanced squamous cell cancer of the cervical oesophagus: the role of the multimodal therapy 11th World Congress Of ISDE, Budapest, 2008, Hungary
9. R. Farkas, Sz. Bellyei, A. Szigeti, Á. Boronkai, P. Kovács, Z. Sebestyén, K. Dérczy, É. Pozsgai, **A. Papp**, L. Cseke, K. Hideghéty, Ö. Ésik, Ö. P. Horváth, L. Mangel Predictors of response to chemo-radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: Association of tumor related protein expression with outcome of neoadjuvant treatment 11th World Congress Of ISDE, Budapest, 2008, Hungary

Abstracts in connection with Thesis

Hungarian:

1. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Horváth G, Horváth ÖP: Felső és középső harmadi nyelőcsőrakok neoadjuváns kezelési eredményeinek összehasonlító vizsgálata Magy. Seb. 55, 122, 2002 június

2. **Papp A**, Cseke L, Varga G, Kalmár K, Márton S, Horváth G, Horváth ÖP: Rosszindulatú nyelőcsődaganatok miatt végzett reszekciók klinikánk anyagában Magyar Seb. 57,184,2004 június
3. Juhász V., Márton S., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L., Horváth Ö.P., Kőszegi T.:Daganat miatt nyelőcsőreszekción átesett betegek műtét utáni mortalitásának vizsgálata Magyar Sebészet Volume 59, (2006) 242-243.
4. Márton S., Juhász V., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L, Cseke L, Kőszegi T.:Nyelőcső tumoros betegeknél a kemo-radio terápia befolyásolja-e a posztoperatív mortalitást? Magyar Sebészet Volume 59, August (2006) 268-269.
5. Márton S., Juhász V., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L, Cseke L, Kőszegi T.:A tápláltsági állapot biokémiai paraméterei előrejelzik-e a posztoperatív mortalitást, daganat miatt végzett nyelőcső reszekciót követően?Magyar Sebészet Volume 59, August (2006) 269.
6. **Papp A**, Cseke L, Farkas R, Bellyei Sz, Varga G, Szigeti A, Boronkai Á, Mislai Zs, Dérczy K, Pozsgai É, Mangel L, Horváth ÖP A kemoradioterápia hatékonysága és tumorasszociált fehérjék közötti összefüggés vizsgálata előrehaladott nyelőcső-laphámrákos betegeknél Magyar Seb. 2008, 61(3) 180-81

International:

1. Cseke L., **Papp A.**, Tavakoli A., Horváth G., Ö.P. Horváth: Our initial experiences with chemoradiotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer. Z. Gastroenterologie 1999. 37. 408.
2. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, G. Horváth, S. Márton, O.P. Horváth: Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - are upper third tumours more responsive? Eur J Surg Oncol. 2004 March;30(2) IF: 1.882
3. **A. Papp**, L. Cseke, G. Varga, K. Kalmár, G. Horváth, S. Márton, O.P. Horváth: Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - Are upper third tumours more responsive? Dis Esophagus 2004 May Suppl 17:A41 (Abstract) IF:0797
4. Kalmar K, Kaposztas Zs, **Papp A**, Varga G, Cseke L, Horvath OP Gastro-oesophageal cancer in hungary-new methods in upper-gi surgery at the university of Pecs Jap J Gastr Surg, 2004; 37(7) 1055
5. S Márton., V Juhász., L. Bogár, **A. Papp**, L. Cseke, T Kőszegi.:Perioperative Monitoring Of C-Reactive Protein in Patients with Oesophageal Tumour Resection. 10th World Congress Of ISDE Adelaide Abstract Book, 2006
6. **A. Papp**, L. Cseke, G Varga, O. Esik, S. Márton, L. Pótó, OP. Horvath:Upper Thirds Esophageal Cancers Has Superior Sensitivity To Chemo-radiotherapy Than Mid Third Tumors-A New Prognostic Point of View. 10th World Congress Of ISDE Adelaide Abstract Book, 2006
7. Juhász V., Márton S., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L., Kőszegi T.:Examination of postoperative mortality in tumour patients after esophagectomy. Intensive Care Medicine Volume 32 Supplement 1 September 2006. S46. IF: 3,724

8. Márton S., Juhász V., Tóth I., Bogár L., **Papp A.**, Cseke L., Kőszegi T.: Effects of preoperative chemoradiotherapy in cancer patients undergoing oesophagectomy. Intensive Care Medicine Volume 32 Supplement 1 September (2006) S46. **IF: 3,724**
9. **A. Papp**, L. Cseke, G. Pavlovics, R. Farkas, S. Márton, G. Varga, L. Pótó, O.P. Horváth: Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Cervical Oesophagus: the Roll of the Multimodal Therapy Irish Journal of Medical Science Volume 176 september 2007 Supplement 5 S 197 **IF:0.290**

IF_{Summ}:10.417

Articles in connection with Thesis

Hungarian

1. Horváth Ö.P., Cseke L., **Papp A.**, Kalmár K., Varga G., Horváth G.: A gégemegtartó pharyngo-oesophagectomia helye a pharyngo-oesophagealis átmenet daganatainak sebészi kezelésében Magyar Sebészet 53., 189-192, 2000.
2. Horváth Ö.P., Cseke L., **Papp A.**, Varga G., Horváth G., Kalmár K.: A nyelőcső és a gyomorrák neoadjuváns kezelése Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. IV., 2. 41-45. 2000.
3. Márton S., Szakmány T., Molnár Zs., **Papp A.**, Kőszegi T.: Thoracotomiával és thoracotomia nélkül végzett nyelőcsőrezekciós műtétek hatásának vizsgálata a korai posztoperatív szakban. Aneszt Int Ter (2003) 39-46.
4. Horváth Ors P, **Papp A.**, Kalmár K, Cseke L, Yousuf AF, Esik O A neoadjuváns kezelés eredményezte fejlődés a gasztrointesztinális daganatok sebészetében Magy Seb. 2006 Oct;59(5):333-41
5. **Papp A**: A nyelőcsőrákok neoadjuváns kezelése MOTESZ Magazin 2007/1 19-24
6. **Papp A**, Cseke L, Pavlovics G, Farkas R, Varga G, Márton S, Pótó L, Esik O, Horváth OP. A preoperatív kemo-radioterápia hatása az előrehaladott felső és középső harmadi nyelőcső laphámrák kezelésében Magy Seb. 2007 Május-Június ;60(3):123-9.
7. Szabó M, Pavlovics G, **Papp A**, Horváth ÖP. Hegrák kialakulása korrozív sérülés miatt subtotalisan resecált nyelőcsőben Magy Seb 2009. Ápr. 62(2) 71-74

International:

1. Marton S, Szakmany T, **Papp A**, Cseke L, Horvath PO. Does transthoracic compared to transhiatal resection alter the early postoperative course of oesophagectomy? Dis Esophagus. 2005;18(3):155-9. **IF: 0.936**
2. Pavlovics G, Cseke L, **Papp A**, Tizedes G, Tabar BA, Horvath PO. Esophagus reconstruction with free jejunal transfer. Microsurgery. 2006;26(1):73-7. **IF:0.882**
3. Marton S, Ghosh S, **Papp A**, Bogar L, Koszegi T, Juhasz V, Cseke L, Horvath PO. Effect of glutamine in patients with esophagus resection Dis Esophagus. 2009 Aug 28. [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1442-2050.2009.01007 **IF:1.404**
4. **Papp A**, Cseke L, Farkas R, Pavlovics G, Horvath G, Varga G, Szigeti A, Bellyei S, Marton S, Poto L, Kalmar K, Vereczkei A, Pozsgai E, Horvath OP. Chemo-radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Oesophageal Cancer-are Upper Third Tumours more Responsive? Pathol Oncol Res. 2009 Sep 17. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s12253-009-9206-5 **IF:1.26**

Participation in Research Grants:

1. Horváth ÖP, Cseke L, Kalmár K, **Papp A**, Varga G: Módszerek a nyelőcsőrák sebészi kezelése eredményeinek javítására ETT 2003
2. Horváth ÖP, Ember I, Ésik O, Süle N, **Papp A**, Varga G, Kalmár K: A preoperatív chemo- illetve chemo-radiotherápiára adott válasz előjelzésének vagy korai megítélésének kidolgozása a betegszelekció javítására nyelőcső-gyomor és végbélrák kezelésében ETT 2006